วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีที่ 21-22 ฉบับที่ 1 พ.ศ. 2544-2545

ไลโคปีนจากมะเขือเทศกับบทบาทต่อสุขภาพและโรคเรื้อรังในคน

Tomato Lycopene and Its Role in Human Health and Chronic Diseases

ปาจรีย์ ศรีอุทธา*

บทคัดย่อ

ไลโคปีนเป็นคาร์โรทีนอยด์ชนิดหนึ่งที่พบมากในมะเขือเทศสดและผลิตภัณฑ์มะเขือเทศที่ผ่านการแปรรูป จัดเป็นสารต้านอนุมูลอิสระตัวหนึ่งที่มีฤทธิ์แรง จากการศึกษาพบว่าระดับของไลโคปีนในซีรัมและเนื้อเยื่อเป็นสัดส่วนผกผันกับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งเต้านม การศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าไลโคปีนยับยั้งการสร้างคอเลสเทอรอลและลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ นอกจากเกิดจากการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระแล้วอาจมีกลไกอื่นมาเกี่ยวข้องอีก ดังนั้น การรับประทานอาหารที่มีไลโคปีนเป็นประจำอาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเรื้อรัง

*เภสัชกรหญิง อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยาคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ได้ เช่น โรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้ได้หลักฐานที่แน่ชัดต่อไป

กูญแจคำ: ไลโคปีน มะเขือเทศ คาร์โรทีนอยด์ สารต้านอนุมูลอิสระ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

บทนำ

โรคเรื้อรัง เช่น มะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุหลักของการตายในประเทศตะวันตกและตะวันออก ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องนอกจากพันธุ-กรรม อายุ แล้วยังมีเรื่องของอาหาร วิถีการดำรงชีวิต โดยพบว่าประมาณร้อยละ 50 ของโรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับอาหารที่รับประทาน[1]

การเกิด oxidative stress จาก reactive oxygen species ซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีความว่องไวในการเกิดออกซิเดชัน สารนี้เกิดขึ้นภายในร่างกายจากกระบวนการเมแทบอลิซึม จากอาหารหรือจากการดำรงชีวิต โดยจะทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุล ตัวอย่างเช่น ไขมัน โปรตีน ดีเอนเอ ทำให้เกิดการเสื่อมทำลายและก่อโรคเรื้อรังตามมา[2-3]

สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) มีบทบาทในการป้องกันหรือทำให้กระบวนการนี้เกิดช้าลง ในร่างกายของคนมีเอนไซม์ superoxide dismutase, catalase และ glutathione peroxidase ทำหน้าที่ป้องกันการเสื่อมทำลายของเซลล์จากกระบวนการออกซิเดชัน (oxidative damage) การบริโภคอาหารที่มีวิตามินอี วิตามินซี โพลีฟีนอลและคาร์โรทีนอยด์ซึ่งพบมากในผัก ผลไม้ จัดเป็นแนวทางหนึ่งในการป้องกันโรคเรื้อรัง[4]

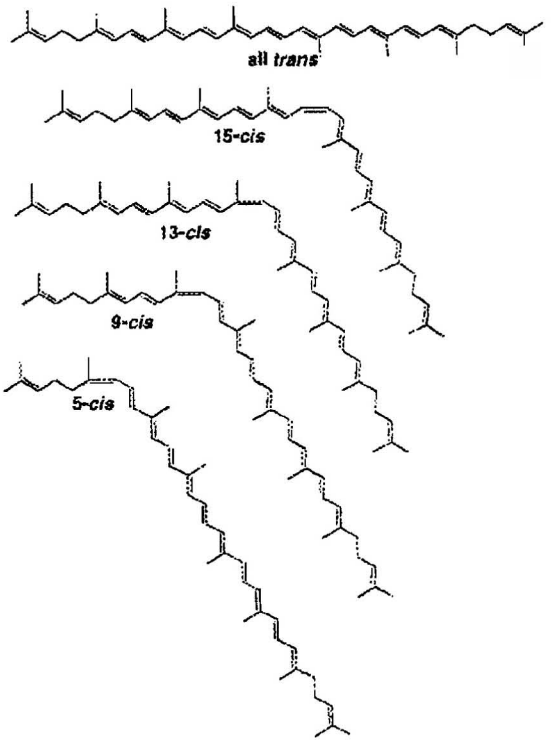
สารที่มีบทบาทสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระอีกตัวหนึ่งที่น่าสนใจได้แก่ ไลโคปีน อันเป็นสารสีแดงธรรมชาติซึ่งสังเคราะห์จากพืชและจุลชีพ แต่สังเคราะห์จากสัตว์ไม่ได้ ไลโคปีนเป็นสารจำพวกคาร์โรทีนอยด์ ในธรรมชาติจะอยู่ในรูปที่มีความคงตัวต่อความร้อนมากกว่าชนิดที่พบในพลาสมาของคน[5] ไลโคปีนเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่แรงซึ่งมีฤทธิ์สูงกว่าเบต้าแคโรทีน และ

α-tocopheral (วิตามินอี) ประมาณ 2 เท่าและ 10 เท่าตามลำดับ[6] ไลโคปีนเป็นคาร์โรทีนอยด์จากอาหารที่พบมากที่สุดในพลาสมาของคน โดยพบในไลโปรโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ และชนิดความหนาแน่นต่ำมาก นอกจากนี้ยังพบในต่อมหมวกไต อัณฑะ ตับ และ ต่อมลูกหมาก อีกทั้งยังพบว่าการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อจำเพาะอาจมีความสำคัญต่อบทบาทการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ[7]

แหล่งอาหารและการดูดซึมของไลโคปีน

ไลโคปีนเป็น open-chain unsaturated carotenoid ที่พบมากในมะเขือเทศ ซึ่งทำให้มะเขือเทศมีสีแดง มะเขือเทศที่ผ่านกระบวนการแปรรูปแล้ว ดังเช่น น้ำมะเขือเทศ ซอสมะเขือเทศ ซุปมะเขือเทศ เนื้อมะเขือเทศชนิดข้น เป็นแหล่งให้ไลโคปีนที่ดี[8] มะเขือเทศเป็นผักที่มีน้ำมากประกอบไปด้วยวิตามินเอ บี ซี อี ธาตุโฟเลท สังกะสีและโปแตสเซียมในปริมาณสูง ดังนั้นการศึกษาถึงผลของไลโคปีนต่อสุขภาพจึงต้องคำนึงถึงสารอาหารอื่น ๆ ที่พบในมะเขือเทศนอกเหนือจากไลโคปีนด้วย

แม้ว่ากลไกการดูดซึมไลโคปีนยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด แต่จากการศึกษาพบว่ามะเขือเทศที่ผ่านกระบวนการแปรรูป การผ่านความร้อนและการมีไขมันในอาหารร่วมด้วย จะทำให้การดูดซึมของไลโคปีนดีกว่ามะเขือเทศดิบ[9] ไลโคปีนในธรรมชาติมีโครงสร้างที่จัดเรียงตัวอยู่ในรูป all-trans (รูปที่ 1) สำหรับในพลาสมาของคนนั้นประมาณครึ่งหนึ่งของไลโคปีนจะอยู่ในรูป cis isomers แต่ปัจจุบันเรายังไม่ทราบหน้าที่ที่แน่ชัดของ isomers เหล่านี้ การผ่านกระบวนการความร้อนจะทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปจาก all-trans ไปเป็น cis conformation ซึ่งทำให้การดูดซึมดีขึ้น[10] จากการศึกษายังพบว่าการมีคาร์โรทีนอยด์อื่น เช่น เบต้าแคโรทีน ร่วมกับไลโคปีนจะทำให้การดูดซึมของไลโคปีนดียิ่งขึ้น[11] อีกทั้งพบว่าปริมาณไลโคปีนต่อวันที่ได้รับจากมะเขือเทศและผลิตภัณฑ์มะเขือเทศชนิดต่าง ๆ ของชาวอเมริกัน โดยเฉลี่ยแล้วมีค่าประมาณ 25 มิลลิกรัมต่อวัน และส่วนใหญ่ได้รับในรูปของมะเขือเทศที่

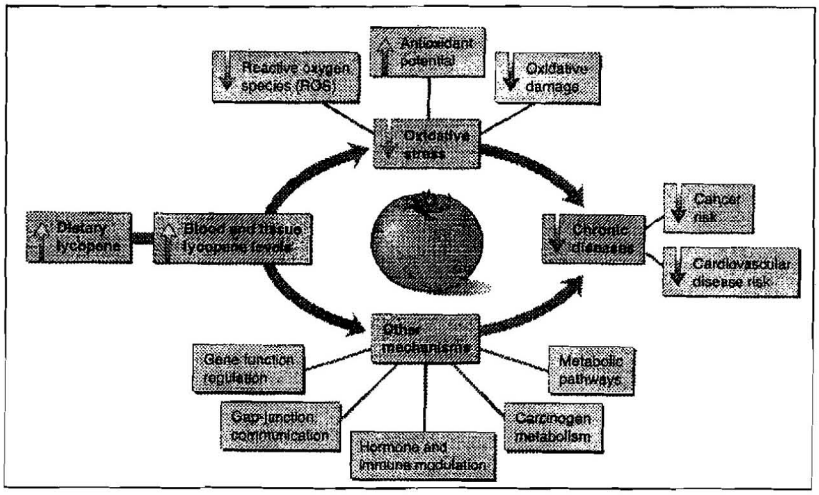


รูปที่ 1 โครงสร้างของ trans และ cis isomers ของไลโคปีน[8]

ผ่านการแปรรูปแล้ว เช่น พิซซ่าซอส สปาเกตตีซอส น้ำมะเขือเทศ เนื้อมะเขือเทศชนิดข้น เป็นต้น[12]

กลไกการออกฤทธิ์

แม้ว่าโครงสร้างของไลโคปีนจะคล้ายกับเบต้าแคโรทีน แต่กลไกการออกฤทธิ์ไม่ได้เกิดจากการสร้างวิตามินเอขึ้นภายในร่างกายเหมือนเบต้าแคโรทีน



รูปที่ 2 กลไกของไลโคปีนในการป้องกันโรคเรื้อรัง[13]

โดยกลไกที่เสนอแนะถึงบทบาทในการต้านมะเร็งและป้องกันโรคเรื้อรังนั้น สรุปได้ 2 กลไกคือ oxidative และ nonoxidative[13] ดังแสดงในรูปที่ 2

จากรูปอาหารที่มีไลโคปีนจะเพิ่มระดับของไลโคปีนในเลือดและเนื้อเยื่อ การออกฤทธิ์โดยกลไก oxidative คือการลดกระบวนการเกิด oxidative stress จากการเพิ่มฤทธิ์ของสารต้านอนุมูลอิสระ การลด reactive oxygen species และการลดความเสียหายของสารชีวโมเลกุลที่เกิดจากกระบวนการออกซิเดชัน อีกทั้งการลดกระบวนการ oxidative stress เป็นผลให้ความเสี่ยงของโรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือดลดลงด้วย

ส่วน nonoxidative เป็นอีกกลไกหนึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการควบคุมหน้าที่ของยีน การสื่อสารระหว่างเซลล์ผ่าน gap junction[14] การปรับฤทธิ์ฮอร์โมนและระบบภูมิคุ้มกัน เมแทบอลิซึมของเซลล์มะเร็งหรือกลไกเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ซึ่งเป็นผลให้อัตราเสี่ยงของการเกิดโรคเรื้อรังลดลง สำหรับฤทธิ์ต้านมะเร็งนั้นพบว่าอาจยับยั้งสารก่อมะเร็งไม่ให้เกิด phosphorylation ของโปรตีน

ควบคุมชนิด p53 และ Rb antioncogenes และหยุดการแบ่งตัวในขั้นตอน G_0-G_1 cycle[15] อีกทั้งการศึกษาในเซลล์มะเร็ง พบว่าไลโคปีน ลดการแบ่งตัวของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วย insulin like growth factor ซึ่งเป็นสารกระตุ้นการแบ่งตัวที่รุนแรง[16] นอกจากนี้ยังพบว่ามีฤทธิ์ลดคอเลสเทอรอลโดยการยับยั้ง HMG-Co A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA) reductase[17] โดยจากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งรับประทานอาหารไม่มีไลโคปีน พบว่าทำให้ระดับไลโคปีนในเลือดลดลงและเพิ่มการเกิดออกซิเดชันของไขมัน แต่เมื่อได้รับประทานอาหารเสริมไลโคปีนภายในหนึ่งสัปดาห์ พบว่าจะเพิ่มระดับไลโคปีนในซีรัมและลดการเกิดออกซิเดชันของไขมันโปรตีน ไลโปร โปรตีน และดี เอน เอ[18]

หลักฐานด้านระบาดวิทยา

ความเสี่ยงต่อโรคมะเร็ง

โดยทั่วไปอาหารในแถบเมดิเตอร์เรเนียน ประกอบด้วยผัก ผลไม้ เป็นส่วนใหญ่รวมทั้งไลโคปีน จึงทำให้ประชากรแถบนั้นมีอัตราการเป็นโรคมะเร็งต่ำ[19] โดย Giovannucci (1999) พบว่าอาหารที่มีมะเขือเทศหรือผลิตภัณฑ์มะเขือเทศมีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของมะเร็งหลายชนิด[20] การศึกษาที่น่าสนใจ ได้แก่ การศึกษาของ US Health Professionals Follow-up study ที่ประเมินการได้รับคาร์โรทีนอยด์และเรตินอลชนิดต่าง ๆ จากอาหารโดยพิจารณาจากแบบสอบถามถึงความถี่ในการบริโภค และความสัมพันธ์ของโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก[21] พบว่าความเสี่ยงลดลงเมื่อได้รับไลโคปีน โดยความเสี่ยงลดลงประมาณร้อยละ 35 เมื่อรับประทานผลิตภัณฑ์มะเขือเทศต่อสัปดาห์ตั้งแต่ 10 ครั้งขึ้นไป ซึ่งฤทธิ์ในการป้องกันนี้พบได้แม้ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากขั้นลุกลาม โดยมีรายงานหนึ่งกล่าวว่า สารสกัดมะเขือเทศในรูปของแคปซูล สามารถลดระดับ prostate-specific antigen ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากได้[22] อีกทั้งจากการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าระดับของไลโคปีนในซีรัมและเนื้อเยื่อเป็นสัดส่วนผกผันกับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม[23]

และมะเร็งต่อมลูกหมาก[24-25] ซึ่งผลที่ได้นี้จะไม่พบในคาร์โรทีนอยด์ชนิดอื่น เช่น เบต้าแคโรทีน รวมทั้งยังไม่มีรายงานว่าพบผลข้างเคียงเมื่อบริโภคมะเขือเทศในปริมาณสูง

ความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด

การเกิดออกซิเดชันของไลโปรโปรตีนชนิดหนาแน่นต่ำ (LDL oxidation) ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งคอเลสเทอรอลไปยังกระแสเลือดมีบทบาทสำคัญต่อการเกิด atherosclerosis[26] แต่ Rimm และคณะ (1993) Morris และคณะ (1994) รายงานว่า กลุ่มสารอาหารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสามารถชะลอการเกิด atherosclerosis โดยไปยับยั้งกระบวนการเสื่อมทำลายจากกระบวนการออกซิเดชัน[27-28] อย่างไรก็ดีจากการศึกษาของ Heart Outcomes Prevention Evaluation (2000) พบว่าการได้รับวิตามินอีขนาด 400 IU ต่อวัน นาน 4.5 ปี ไม่มีผลลดอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้[29] แม้จะมีการศึกษาทางคลินิกและการศึกษาต่าง ๆ เพื่อดูความสัมพันธ์ของเบต้าแคโรทีนกับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่พบว่าการศึกษาเกี่ยวกับไลโคปีนยังมีน้อย[30] การศึกษาที่น่าสนใจได้แก่การศึกษาของ EURAMIC (1997) ที่หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับสารต้านอนุมูลอิสระกับกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicentre case - control study โดยพบว่าในชายที่มีระดับไลโคปีนในเนื้อเยื่อไขมันสูงสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้ถึงร้อยละ 48 เมื่อเปรียบเทียบกับชายที่มีระดับไลโคปีนในเลือดต่ำ และพบว่าไลโคปีนมีฤทธิ์นี้สูงกว่าเบต้าแคโรทีน[31]

สรุป

ปัจจุบันได้มีการแนะนำให้บริโภคผักและผลไม้ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้คนหันมาสนใจบทบาทของไลโคปีนในการป้องกันโรคเรื้อรัง อย่างไรก็ดีจากการศึกษาต่าง ๆ ยังเป็นเพียงข้อแนะนำเท่านั้น เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเพียงพอจากการศึกษาทางคลินิก และกลไกการออกฤทธิ์ของไลโคปีน

ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นการศึกษาวิจัยต่อไปควรจะศึกษาให้แน่ชัดถึงบทบาทสำคัญทางชีววิทยาของแต่ละ isomers กลไกในการป้องกันโรค ตลอดจนควรศึกษาเพิ่มเติมในประชากรที่แตกต่างกันให้มากยิ่งขึ้นสำหรับระบาดวิทยาของโรคที่กำลังได้รับความสนใจ เช่น มะเร็ง และโรคหัวใจ หลอดเลือด อีกทั้งควรศึกษาถึงผลที่จะเกิดเมื่อได้รับไลโคปีนในระยะยาว ผลของอาหารชนิดอื่นที่มีต่อการดูดซึม เมแทบอลิซึม ปฏิกิริยาระหว่างกันของคาร์โรทีนอยด์และสารต้านอนุมูลอิสระอื่น เพื่อจะได้มีข้อมูลสนับสนุนแนะนำว่าควรรับประทานไลโคปีนจากมะเขือเทศอย่างไรและในขนาดเท่าไรจึงจะสามารถป้องกันโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. William, G.M., C.L. William, J.H. Weisburger. 1999. Diet and cancer prevention : the fiber first diet. *Toxicol Sci,* 52 [Suppl] : 72-86.
2. Witztum, J.L. 1994. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet,* 344: 793-5.
3. Halliwell, B. 1994. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence?. *Lancet,* 344: 721-4.
4. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services. 2000. Dietary guidelines for American. 5th ed. Home and Garden Bulletin No 232. Washington. < http:// www.nal.usda.gov/fnic/dga >.
5. Rao, A. V., and S. Agarwal. 1999. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res,* 19: 305-23.
6. DiMascio, P., S. Kaiser, H. Sies. 1989 . Lycopene as the most effective biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys,* 274: 532-8.
7. Kaplan, L.A., J.M. Lau, E.A. Stein. 1990. Carotenoid composition, concentrations and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem,* 8: 1-10.
8. Clinton, S.K. 1998. Lycopene : chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev,* 56: 35-51.
9. Gartner, C., and W. Stahl. 1997. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J*

Clin Nutr, 66: 116-22.

10. Boileau, A.C., N.R. Merchen, et al. 1999. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *J Nutr*, 129: 1176- 81.
11. Hof , V. H., B.C. Boer, B.M. Tijburg, et al. 2000. Cartenoid bioavailability in humans from tomatoes processed in different ways determined from the carotenoid response in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of plasma after a single consumption and in plasma after four days of consumption. *J Nutr*, 130: 1189-96.
12. Rao, A.V., Z. Waseem, S. Agarwal. 1998. Lycopene contents of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Food Res Int*, 31: 737-41.
13. Agarwal, S., and A.V. Rao. 2000. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Can Med Assoc J*, 163: 739-744.
14. Zhang, L.X., R.V. Cooney, J.S. Bertram. 1992. Carotenoids up-regulation connexin 43 gene expression independent of their provitamin A or antioxidant properties. *Cancer Res*, 52: 5705-12.
15. Matsushima, N. R., Y. Shidoji, S. Nishiwaki, et al. 1995. Suppression by carotenoids of microcystin-induced morphological changes in mouse hepatocytes. *Lipid*, 30 : 1029-34.
16. Levy, J., E. Bosin, B. Feldmen, et al. 1995. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer proliferation than either α-caratene or β-carotene. *Nutr Cancer*, 24: 257-66.

17. Fuhramm, B., A. Elis, M. Aviram. 1997. Hypocholesterolemic effect of lycopene and β-carotene is related to supression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophage. *Biochem Biophys Res Commun*, 233: 658-62.

18. Agarwal, S., and A.V. Rao. 1998. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation : a human dietary intervention study. *Lipids*, 33: 981-4.

19. La Vecchia, C. 1997. Mediterranean epidemiology evidence on tomatoes and the prevention of digestive tract cancers. *Proc Soc Exp Biol Med*, 218: 125-8.

20. Giovannucci, E. 1999. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiology literature. *J Natl Cancer Inst*, 91:317-31.

21. Giovannucci, E., E.B. Rimm, et al. 2002. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 94: 391-8.

22. Kucuk, O., F.H. Sarkar, W. Sakr, et al. 2001 . Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 10 : 861-8.

23. Dorgan, J. F., A. Sowell, C.A. Swanson, et al. 1998. Relationship of serum carotenoids, retinol, α-tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States). *Cancer Causes Control*, 9: 89-97.

24. Gann, P., Ma,J., E. Giovannucci , et al. 1999. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene

levels : results of a prospective analysis. *Cancer Res*, 59:1225-30.

25. Rao, A.V., N. Fleshner, and S. Agrawal. 1999. Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients : a case control study. *Nutr Cancer*, 33: 159-64.
26. Heller, F.R., O. Descamps, and J.C. Hondekijn. 1998. LDL oxidation : therapeutic perspectives. *Atherosclerosis*, 137 [Suppl]: S25-31.
27. Rimm, E.B., M.J. Stampfer, E. Ascherio, et al. 1993. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*, 328: 1450-6.
28. Morris, D.L., S.B. Kritchevsky, and C.E. Davis. 1994. Serum carotenoids and coronary heart disease : the lipid research clinics coronary primary prevention trial and follow-up study. *JAMA*, 1: 45-51.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. 2000. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patient. *N Engl J Med*, 342 : 154-60.
30. Kohlmeier, L., and S.B. Hastings. 1995. Epidemiologic evidence of a role carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am J Clin Nutr*, 62 [Suppl] : 1370S-6S.
31. Kohlmerer, L., J.D. Kark, E. Gomez-Gracia, et al. 1997. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC study. *Am J Epidemiol*, 146 : 618-26.