

Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation on reducing hypertension in chronic renal failure dogs

Aekarin Sae-thang Rungrote Osathanon*

Faculty of Veterinary Science, Mahidol University, Salaya, Phuttamonthon, Nakorn-prathom 73170

*Corresponding author, E-mail: rungrote_osathanon@mahidol.ac.th

Abstract

Chronic renal failure is a common disease in elder dogs. The degeneration of nephron is one of the causes of this disease, which leads to the end-stage renal failure. Hypertension in chronic renal failure is engendered by the destruction of that nephron results in the reduction of renal function, and following by the induction of renin angiotensin aldosterone system as well as inflammatory cytokines. The objective of this review is to evaluate and describe the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) for reducing hypertension in chronic renal failure dogs. The supplement of n-3 PUFA leads to changing of eicosanoids synthesis (e.g. prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes) to other derivatives, which induce vasodilation and reduce the inflammation-mediated destruction of glomerulus. For that reason, the omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation is an alternative treatment for reducing hypertension in chronic renal failure dogs.

Keywords: Chronic renal failure; hypertension; omega-3 polyunsaturated fatty acids; dogs

ผลของการเสริมกรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3 ในการลดความดันโลหิตของสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง

เอกรินทร์ แซ่ตั้ง รุ่งโรจน์ โอสถานนท์*

คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม 73170
*ผู้รับผิดชอบบทความ

บทคัดย่อ

โรคไตวายเรื้อรังพบได้บ่อยในสุนัขที่มีอายุมากเนื่องจากเกิดการทำลายของเนื้อไต และสามารถเกิดโรคไตวายระยะท้ายได้ ภาวะความดันโลหิตสูงในโรคไตวายเรื้อรังเกิดจากการที่เนื้อไตถูกทำลาย ทำให้การกรองของไตลดลง กระตุ้นการทำงานของระบบ renin angiotensin aldosterone system และการทำงานของสารสื่ออักเสบ ส่งผลให้เกิดการเพิ่มความดันโลหิต การศึกษาเชิงบทความทบทวนนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้กรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3 (n-3 PUFA) ในการลดความดันโลหิตในสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง กลไกที่เกิดขึ้นเมื่อมีการเสริม n-3 PUFA เป็นสารตั้งต้นจะมีผลในการเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์สาร eicosanoids ได้แก่ prostaglandins, thromboxanes และ leukotrienes ให้อยู่ในอนุพันธ์อื่นๆ โดยมีหน้าที่ในการขยายหลอดเลือดและลดการเหนี่ยวนำการเกิดการอักเสบซึ่งมีผลกระทบต่อการทำลายเนื้อไต ดังนั้นประโยชน์ของการเสริม n-3 PUFA เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการลดความดันโลหิตสูงในสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังในปัจจุบัน

คำสำคัญ : โรคไตวายเรื้อรัง, ความดันโลหิตสูง, กรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3, สุนัข

บทนำ

โรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) เป็นโรคที่ทำให้เกิดอาการป่วยและตายในสุนัข โดยเกิดประมาณ 1 เปอร์เซ็นต์ของสุนัข (Macdougall et al. 1986) เป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงในกลุ่มสุนัขที่มีอายุประมาณ 15 ปีขึ้นไป ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับสุนัขที่ป่วยเป็นโรคนี้ คือ การลดการทำงานของไตในการทำหน้าที่กำจัดของเสีย เนื่องจากอัตราการกรองของเสียผ่านไตลดลง (glomerular filtration rate) ทำให้เกิดภาวะยูเรียในกระแสเลือดสูงในระยะท้ายของโรค จากผลการผ่าซากจะพบว่าเนื้อไตลดลงร่วมกับภาวะ glomerulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis (Brown et al. 1991a) อาการ

ที่สำคัญของโรคไตวายเรื้อรัง ได้แก่ การบวมน้ำ (edema) ความดันโลหิตสูง (hypertension) กระดูกพรุน (osteomalacia) ข้ออักเสบ (arthritis) และภาวะกรดในร่างกายนสูง (acidosis)

การเกิดความดันโลหิตสูงในระยะท้ายของโรคไตวายเรื้อรัง เกิดเนื่องจากการหลั่ง renin ทำให้เกิดการสะสมของของเหลวในหลอดเลือดร่วมกับการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย ทำให้ไตไม่สามารถทำหน้าที่รักษาความสมดุลของน้ำและเกลือได้ ก่อให้เกิดปัญหาที่ระบบอื่นตามมา เช่น การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจโต (cardiac hypertrophy) และหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ได้

การจัดการภาวะความดันโลหิตสูงในปัจจุบันจะมุ่งเน้นถึงการรักษาและการป้องกันการเกิดอาการที่ตามมา เช่น การให้ยาลดความดันโลหิต, ยาขับปัสสาวะ, ยาปฏิชีวนะและการให้แร่ธาตุเสริมในร่างกาย ในปัจจุบันพบว่า การเสริมกรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3 (n-3 polyunsaturated fatty acid) ในอาหารมีผลในการช่วยลดการเกิดความดันโลหิตสูงในคน (Donadio et al. 1994) ซึ่งน่าจะส่งผลในการใช้ลดความดันโลหิตในสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง

ดังนั้น การทบทวนบทวรรณกรรมฉบับนี้จะกล่าวถึงการศึกษาผลของกรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3 รวมถึงกลไกในการลดความดันโลหิตสูงในสุนัข ซึ่งน่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้ป้องกันความดันโลหิตสูงที่เกิดจากโรคไตวายเรื้อรังต่อไป

บทวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญซึ่งทำหน้าที่รักษาสมดุลของร่างกาย โดยมีหน้าที่หลัก 3 ประการ ได้แก่

1. การกำจัดของเสีย (excretory) ซึ่งเป็นหน้าที่หลักของไตในการกำจัดของเสียที่มีอยู่ในร่างกายโดยกระบวนการ glomerular filtration และ tubular secretion ของเสียที่ถูกกำจัดในกระบวนการนี้ ได้แก่ urea creatinine และสารที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบที่ได้มาจากโปรตีน
2. การควบคุมสมดุลของร่างกาย (regulatory) เป็น การควบคุมของเหลวในร่างกาย, อิเล็กโทรไลต์, สมดุลกรดและด่างในร่างกายและเกลือแร่ โดยการทำงานร่วมกันของกระบวนการ glomerular filtration tubular secretion และ tubular reabsorption
3. การสังเคราะห์สารที่จำเป็นต่อร่างกาย (biosynthetic) ได้แก่ ฮอร์โมน erythropoietin ซึ่งจำเป็นต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง และสารเคมีที่จำเป็น เช่น 1,25 dihydroxycholecalciferol

โรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)

โรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure หรือ CRF) เป็นโรคไตที่เกิดขึ้นโดยมีระยะเวลาในการก่อตัวของโรคในระดับหนึ่งและพบในสุนัขที่มีอายุมาก ลักษณะที่เฉพาะของโรคที่เกิดบริเวณไตได้แก่ การสูญเสียเนื้อไตแบบที่ไม่สามารถซ่อมแซมกลับมา (irreversible) ทำให้หน้าที่การทำงานของไตเสียไป (Brenner et al. 1982) ปัญหาที่เกิดขึ้นตามมา คือ การบวม (edema) ความดันโลหิตสูง (hypertension) กระดูกพรุน (osteomalacia) ข้ออักเสบ (arthritis) และภาวะกรดในร่างกาย

สูง (acidosis)

อาการป่วยที่พบ คือ สุนัขจะกินน้ำมากกว่าปกติ (polydipsia) และปัสสาวะมากกว่าปกติ (polyuria) เมื่อวัดค่าความถ่วงจำเพาะในปัสสาวะของสุนัขที่เป็นโรคจะพบว่าค่าที่ได้มีค่าน้อยกว่าค่าปกติ

พยาธิกำเนิดของโรคไตวายเรื้อรัง

การเข้าใจในการเกิดความเสียหายของ glomerulus นั้นจะต้องรู้ถึงส่วนประกอบของ glomerulus ที่สำคัญเสียก่อน Glomerulus เป็นส่วนของเครือข่ายร่างแหของเส้นเลือดฝอย โดยมีส่วนประกอบที่สำคัญ 3 ส่วน ได้แก่

1. เซลล์ชนิดต่างๆ 4 เซลล์ คือ เซลล์เยื่อหลอดเลือด เซลล์เยื่อภายใน mesangial cells และเม็กโครฟาจ
2. Capillary basement membrane
3. ของเหลวระหว่างช่องว่าง (mesangial matrix)

ส่วนที่สำคัญในการเกิดการบาดเจ็บของไต คือ mesangial cells และ mesangial matrix เรียกรวมกันว่า mesangium สารที่ผ่านเข้ามากรองที่ glomerulus จะไม่สามารถผ่านเข้ามาที่ mesangium ได้เพราะมี basement membrane กั้นอยู่ หาก basement membrane เกิดความเสียหายทำให้ mesangium ได้รับผลกระทบโดยตรงจากปัจจัยภายนอก เช่น การเปลี่ยนแปลงของความดันและปริมาตรของเลือด mesangial cells สามารถสร้างสาร prostaglandins และสารสื่ออักเสบชนิดอื่นๆ ซึ่งสารเหล่านี้ส่งผลต่อร่างกายหลายประการ เช่น ทำลาย basement membrane, กระตุ้นการสร้างไซโตไคน์, กระตุ้นกระบวนการเอ็นโดไซโตซิส (Endocytosis) ของสารโมเลกุลใหญ่ รวมถึงการเกาะกลุ่มของภูมิคุ้มกัน (Immune complex) ในร่างกายด้วย (Schlondorff 1987)

การสะสมของของเหลวระหว่างช่องว่าง (mesangial matrix) และ basement membrane เป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิดโรคที่ glomerulus เนื่องจากการเพิ่มการสร้างและการลดการสลายของ glomerular basement membrane และของเหลวระหว่างช่องว่าง (mesangial matrix) จะนำไปสู่การเกิดภาวะการแข็งตัวของเนื้อเยื่อ (sclerosis) ส่งผลให้เกิดการสูญเสียความสามารถในการกรองของ glomerulus

ไตมีความไวต่อการทำงานของเกล็ดเลือด เพราะว่าพื้นที่ผิวของเยื่อเซลล์มีขนาดใหญ่ (Barnes and Venkatachalam 1985) เกล็ดเลือดจะหลั่งสารออกมา ได้แก่ platelet activating factor (PAF) TxA₂ และ heparinase โดยที่ PAF กระตุ้นการหลั่ง thromboxane และ prostaglandin จาก mesangial cells

ส่งผลให้พื้นที่ glomerulus ลดลง เลือดที่เข้าสู่ไต (renal blood flow) และอัตราการกรองของไต (GFR) ลดลง เพิ่มความสามารถในการเลือกผ่านของหลอดเลือด (vascular permeability) เพิ่มการสะสมของนิวโทรฟิลล์และเกล็ดเลือดภายในไต และเกิดภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) (Schlondorff and Neuwirth 1986) TxA_2 ทำให้หลอดเลือดฝอยภายใน glomerular หดตัว เกิดการเพิ่มของ GFR นอกจากนี้ยังมีหน้าที่ทำให้เกิดเกล็ดเลือดเกาะกลุ่ม การสร้างสารกลุ่ม eicosanoids นี้เหนี่ยวนำให้เกิด glomerulonephritis ในการทดลอง (Lianos et al. 1983; Remuzzi et al. 1985) ส่วน heparinase หลังจากรีดเลือด สามารถทำลาย heparin sulfate ซึ่งไปรบกวนความสามารถในการเลือกผ่านของ glomerular basement membrane และเป็นสาเหตุเกิดโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) (Abrahamson 1987)

สารสื่ออักเสบและภาวะที่ได้กล่าวมาข้างต้นนั้นเป็นสาเหตุให้เกิดการบาดเจ็บที่เยื่อของ glomerulus เป็นสาเหตุที่นำไปสู่ glomerulonephritis ไม่ว่าจะได้รับเป็นระยะเวลาที่สั้นหรือยาว การได้รับการกระตุ้นเป็นระยะเวลานาน จะเหนี่ยวนำให้ mesangial cells เกิดการแบ่งตัวและการแทรกเข้าไปของเซลล์และเกิดการกระจายตัวของของเหลวระหว่างช่องว่าง (mesangial matrix) หากไม่ได้รับการแก้ไขและปล่อยให้ภาวะนี้เป็นเวลานานจะเกิดภาวะไตวายในระยที่สุดท้าย (end stage renal disease) ได้

การเกิดความดันโลหิตสูงในโรคไตวายเรื้อรัง

ความดันโลหิตสูงเป็นอีกปัญหาหนึ่งที่พบในสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง สาเหตุมาจากสุนัขมีการทำงานของไตลดลง ทำให้ glomerular filtration rate (GFR) และ renal perfusion pressure ลดลง ส่งผลให้ juxtaglomerular cell ที่มีอยู่ในส่วนของ afferent arteriole ของ glomerulus ในไตหลั่งเอนไซม์ renin ออกมาแล้วเข้าสู่กระแสเลือด เอนไซม์นี้ทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensinogen ไปเป็น angiotensin I จากนั้น angiotensin I จะเปลี่ยนเป็น angiotensin II โดย angiotensin converting enzyme (ACE) ซึ่งอยู่ที่เซลล์เยื่อผิวของเส้นเลือดบริเวณปอด angiotensin II จะทำหน้าที่สำคัญ 2 อย่าง คือ ทำให้เส้นเลือดเกิดการหดตัว (vasoconstriction) และกระตุ้นต่อมหมวกไตให้ผลิตฮอร์โมน aldosterone ทำหน้าที่เพิ่มการดูดกลับของโซเดียมและน้ำ และกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหลังให้หลั่งฮอร์โมน vasopressin ทำหน้าที่เพิ่มการดูดกลับของยูเรียและน้ำ หน้าที่ทั้ง 2 อย่างนี้ทำให้เกิดการ

เพิ่มความดันโลหิต ทำให้ renal perfusion pressure เพิ่มขึ้น เอนไซม์ renin จะหยุดหลั่งเมื่อมีการเพิ่มของ renal perfusion pressure และ glomerular filtration rate ตามระบบสรีรวิทยาของร่างกายในสภาวะปกติ (รูปที่ 1)

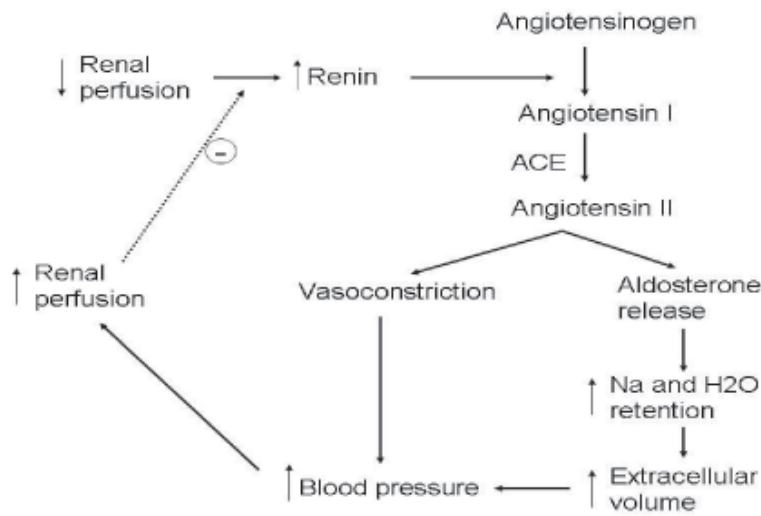
ในการเกิดความดันโลหิตสูงในโรคไตวายเรื้อรังเนื่องจากไตถูกทำลายจะเกิดจากการกระตุ้นระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAAS) ซึ่งมีผลในการเพิ่มความดันโลหิต (รูปที่ 2) แต่เนื่องจากภาวะที่เนื้อไตมีการถูกทำลายเพิ่มขึ้นตลอดเวลาโดยสาร eicosanoids ที่ผลิตออกมาจาก mesangial cells เกล็ดเลือด เป็นต้น การทำหน้าที่ของไตในการกรอง (GFR) และเลือดที่ผ่านไต (renal blood flow) ลดลงทำให้กระตุ้นการทำงานของ RAAS มากเกินไป ทำให้สูญเสียความสามารถในการควบคุมสมดุลของร่างกาย (Homeostasis) ผลที่เกิดตามมา คือ การเกิดความดันโลหิตสูง (Systemic hypertension) และแรงดันของหลอดเลือดภายใน glomerulus สูงขึ้น (Intraglomerular hypertension) ทำให้มีการเพิ่มของ GFR และ glomerular blood flow ทำให้หลอดเลือดบริเวณนี้ถูกทำลายเพิ่มขึ้น

ชนิดของกรดไขมัน

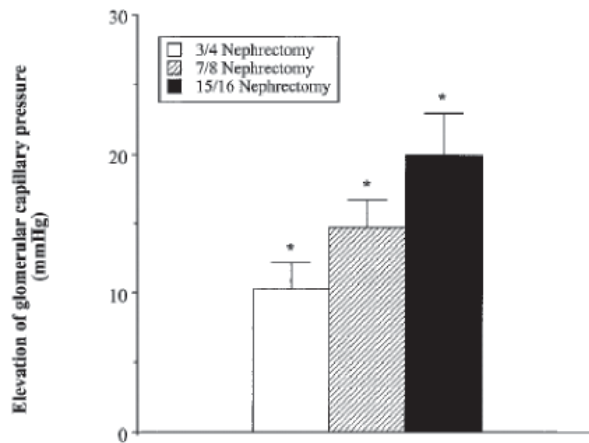
กรดไขมัน (fatty acid) เกิดจากกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ของไขมัน โดยมีจำนวนคาร์บอนอะตอมที่ได้ออกมาไม่เท่ากัน การแยกชนิดของกรดไขมันสามารถแยกได้โดยจำนวนคาร์บอนอะตอมในโมเลกุลของกรดไขมัน จำนวนและตำแหน่งของพันธะคู่ในโมเลกุลของกรดไขมัน ซึ่งนิยมนับจากด้านเมทิลของกรดไขมัน กรดไขมัน สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. กรดไขมันอิ่มตัว (saturated fatty acid) คือ กรดไขมันที่ไม่มีพันธะคู่ในโมเลกุล
2. กรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) คือ กรดไขมันที่มีพันธะคู่ในโมเลกุล แบ่งออกได้เป็น
 - a. Monounsaturated (monoethenoid, monoenoic) fatty acid คือ กรดไขมันไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่เพียงพันธะเดียวในโมเลกุล
 - b. Polyunsaturated (polyethenoid, polyenoic) fatty acid คือ กรดไขมันไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่ 2 พันธะหรือมากกว่า 2 พันธะขึ้นไปในโมเลกุล

กรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาว (polyunsaturated fatty acid) ยังสามารถแบ่งแยกได้เป็น



รูปที่ 1 แสดงถึงการเกิดความดันโลหิตสูงจาก renin angiotensin aldosterone system (RAAS) ในภาวะปกติ (G.C. 2002)



รูปที่ 2 แสดงถึงค่าความดันโลหิตของสุนัขที่มีการสูญเสียเนื้อไตโดยที่ระดับของความดันโลหิตสัมพันธ์สัดส่วนของการสูญเสียเนื้อไต (P<0.05) (Brown et al. 1998)

1. กรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3 (omega-3 PUFA)

กรดไขมันชนิดนี้มี α -linolenic acid (ALA) เป็นสารตัวแรก (parent compound) มีจำนวนคาร์บอน 18 อะตอม จำนวนพันธะคู่ 3 พันธะ (C 18:3, n-3) สามารถถูกเอนไซม์ desaturase และ elongase ในร่างกายเปลี่ยนโครงสร้างของโมเลกุลให้เป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3 ที่มีความซับซ้อนยิ่งขึ้น ได้แก่ Eicosapentaenoic acid (EPA) และ Docosahexaenoic acid (DHA) โดยที่การเปลี่ยนจาก ALA ไปเป็น EPA เกิดขึ้นได้ช้า (Brenna, 2002) และมีความจำกัดในด้านอายุและสภาวะของโรค (Lands 1986) ปริมาณของ EPA และ DHA ในร่างกายเพิ่มขึ้นอาจได้รับมาจากการรับประทานน้ำมันปลาและอาหารทะเล

2. กรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 6 (omega-6 PUFA)

เป็นอนุพันธ์ที่ได้มาจาก linoleic acid (LA) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่จำนวนคาร์บอน 18 อะตอมและมีพันธะคู่ 2 พันธะ (C 18:2, n-6) โดยที่ LA สามารถถูกเปลี่ยนไปเป็น omega-6 PUFA ที่ซับซ้อนยิ่งขึ้น เช่น gamma-linolenic acid (GLA) dihomo-gamma-linolenic acid (DGLA) และ arachidonic acid (AA) เป็นต้น

3. กรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 9 (omega-9 PUFA)

เป็นอนุพันธ์ที่พัฒนามาจาก oleic acid (C 18:1, n-9) ซึ่งเป็นกรดไขมันที่ไม่จำเป็นต่อร่างกาย (non-essential fatty acid) โดยกรดไขมันตัวนี้สามารถสังเคราะห์จากน้ำตาล

กลูโคสและกรดอะมิโนกลุ่มที่เป็นคีโตน (ketogenic amino acid) สามารถใช้แทนกรดไขมันที่จำเป็นในเนื้อเยื่อไขมันเมื่อเกิดภาวะการขาดไขมันได้

หน้าที่ของกรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิดโอเมก้า 3 (omega-3 PUFA)

กรดไขมันชนิดนี้พบได้มากในอาหารทะเล ได้แก่ ปลาทะเลชนิดต่างๆ เช่น ปลาทูน่า, ปลาแซลมอน เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วผ่านการดูดซึมแล้ว omega-3 PUFA จะเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการสร้างกรดไขมันจำพวก eicosanoids สารเหล่านี้จะไปออกฤทธิ์เป็นฮอร์โมนเฉพาะที่โดยมีผลต่อกลิ้ามเนื้อรอบหลอดเลือด (vascular musculature), การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune system)

ตัวอย่างกรดไขมันจำพวก eicosanoids ได้แก่ prostaglandins (PGs) thromboxanes (TXs) leukotrienes (LTs) และ lipoxins (LXs) โดยที่ prostaglandins (PGs) thromboxanes (TXs) ผ่านการสังเคราะห์โดยเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) และ leukotrienes (LTs), lipoxins (LXs) ผ่านการสังเคราะห์โดยเอนไซม์ lipoxygenase (LOX)

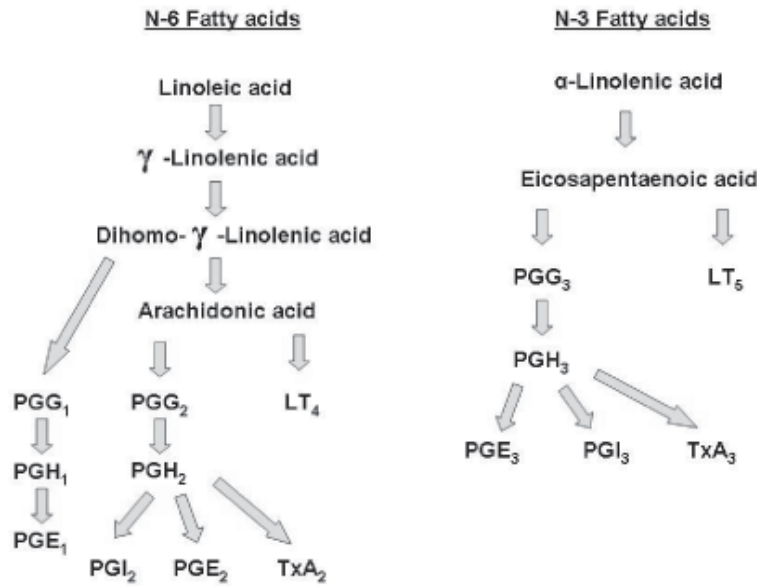
นอกจากนี้การสังเคราะห์ prostaglandins (PGs) และ thromboxanes (TXs) ยังมีความแตกต่างในการใช้สารตั้งต้นจึงทำให้มีวิถีการสังเคราะห์ (pathway) ที่แตกต่างกัน ได้แก่ monoenoic dienoic และ trienoic pathway (รูปที่ 3) ด้วยเหตุผลนี้เองทำให้สารในแต่ละวิถีที่สังเคราะห์ออกมาทำหน้าที่การออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน เช่น ใน monoenoic pathway จะสังเคราะห์ PGE₁ มีหน้าที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilatation) และไม่ให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet anti-aggregation) ใน dienoic pathway จะสังเคราะห์ PGE₂ และ PGI₂ มีหน้าที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด TxA₂ จะทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวอย่างรุนแรง (potent vasoconstriction) และกระตุ้นการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ใน trienoic pathway จะสังเคราะห์ PGE₃ และ PGI₃ มีหน้าที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilatation) นอกจากนี้ PGI₃ ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ส่วน TxA₃ จะไม่กระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) เป็นต้น DGLA, AA และ EPA จะเป็นสารตั้งต้นของ monoenoic dienoic และ trienoic pathway ตามลำดับ

การสังเคราะห์ leukotrienes (LTs) สามารถสังเคราะห์ได้จาก AA และ EPA โดยผ่านเอนไซม์ 5-lipoxygenase ซึ่ง leukotrienes (LTs) ที่สังเคราะห์ออกมาได้จะมีรูปแบบที่ต่างกัน โดย LTB₄ ได้มาจากการสังเคราะห์ของ AA ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด, เป็นสื่อที่ทำให้เกิดการอักเสบและเพิ่มการเลือกผ่านของสารของหลอดเลือด (vascular permeability) แต่ LTB₅ ได้มาจากการสังเคราะห์ของ EPA ซึ่งสารตัวนี้มีหน้าที่เป็นตัวเหนี่ยวนำการอักเสบได้น้อยทั้งกระบวนการ chemotaxis chemokinesis อีกทั้งยังลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ด้วย (Schmidt and Dyerberg 1989; Schmidt et al. 1992; Nieuwenhuys and Hornstra 1998) เมื่อรับประทานอาหารที่มี EPA สูงจะมีผลทำให้สัดส่วนกรดไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์เพิ่มมากขึ้น AA จะลดลง ด้วยสาเหตุนี้เองการสร้าง LT จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยมีการสร้าง LTB₅ มากกว่า LTB₄ ซึ่งสามารถสังเกตการลดลงของ LTB₄ ได้ (Lewis and Austen 1984)

กล่าวโดยรวมได้ว่าการได้รับ omega-6 PUFA จะส่งผลเกี่ยวกับกระตุ้นกระบวนการอักเสบ เนื่องจากการผลิต PG₂ และ LT₄ แต่การเสริม omega-3 PUFA ที่มากขึ้นส่งผลให้มีการสร้าง PG₃ และ LT₅ โดย eicosanoid ทั้งสองชนิดนี้มีผลต่อการกระตุ้นกระบวนการอักเสบเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ดังนั้นผลของ omega-3 PUFA ต่อเมตาบอลิซึมของ eicosanoid นั้นสามารถอธิบายได้จากการแย่งกันของ EPA และ DHA ในการยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของ AA ทั้งยับยั้งการสร้าง AA จาก LA โดยการแย่งจับกับเอนไซม์ desaturase และ elongase (Holman 1964) หรือแย่งจับกับ AA ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (phospholipids membrane) ทำให้ระดับของ AA ในพลาสมาและในเซลล์ลดลง (Siess et al. 1980) และการที่ EPA ไปแย่งกับ AA เพื่อไปเป็นสารตั้งต้นใน cyclooxygenase pathway ผลที่ตามมาเกิดการยับยั้งการสร้าง TxA₂ แต่จะมีการสร้าง TxA₃ ขึ้นมา (Needleman et al. 1979; Siess et al. 1980; Fischer and Weber 1983)

ผลของ omega-3 PUFA ต่อสารสื่อชีวภาพ (biological mediators)

การเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์ eicosanoid ยังมีผลต่อการสร้างไซโตไคน์ (cytokine) เช่น interleukin-1 (IL-1) และ tumor necrosis factor (TNF) สารทั้งสองชนิดมีความสำคัญในการเกิดกระบวนการอักเสบ การสร้างสารเหล่านี้จากเกล็ดเลือด, โมโนไซต์และนิวโทรฟิลล์จะถูกยับยั้งโดยการเสริม



รูปที่ 3 monoenoic, dienoic, and trienoic pathway

ของ omega-3 PUFA ในร่างกาย (Endres et al. 1989; Meydani et al. 1991) ดังนั้นการยับยั้งการอักเสบเมื่อมีการเสริม omega-3 PUFA มาจากการยับยั้งการสร้าง IL-1 และ TNF

ผลของ omega-3 PUFA ต่อการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation)

การเสริม omega-3 PUFA ช่วยลดความหนืดของเลือด (blood viscosity) และลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ผลที่เกิดขึ้นนี้อธิบายได้โดยการเพิ่มปริมาณ EPA ในเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดแดงบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (phospholipids membrane)

กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดโอเมก้า-3 กับการป้องกันการเกิดความดันโลหิตสูงของโรคไตวายเรื้อรัง

Eicosanoids ที่สังเคราะห์จาก omega-3 PUFA มีหน้าที่เกี่ยวกับการกระตุ้นให้เกิดหลอดเลือดหดตัวน้อยกว่า Eicosanoids ที่สังเคราะห์จาก omega-6 PUFA เพราะฉะนั้นการเสริม omega-3 PUFA ในสุนัขที่ป่วยเป็นโรคไตวายเรื้อรังเพื่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์ eicosanoids จาก mesangial cells เกล็ดเลือดและเกิดการตอบสนองต่อระบบไหลเวียนเลือดในไตซึ่งสามารถก่อให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อของไตได้

การเสริม omega-6 PUFA ทำให้เกิดการสังเคราะห์ PGE₂ และ TxA₂ เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasocon-

striction) มีผลในการเพิ่มความดันในหลอดเลือดฝอยที่ glomerulus หรือเพิ่มค่าสัมประสิทธิ์ในการกรองของ glomerulus ปัจจัยเหล่านี้มีผลให้ GFR เพิ่มขึ้น ส่งผลต่อการเกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อของไตได้เช่นกัน (Brown et al. 1990; Brown et al. 1991) ได้ทำการทดลองโดยการวัดความดันโลหิตที่ glomerulus โดยวิธี micropuncture แสดงให้เห็นว่าความดันภายใน glomerulus (Glomerular capillary pressure) เพิ่มขึ้นในสุนัขที่เป็นโรคไตวายและขนาดของการเกิดความดันโลหิตสูงภายในไต (intrarenal hypertension) ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค การเพิ่มของความดันภายในไตเชื่อว่าเกิดจากการทดแทนเนื้อเยื่อไตที่เสียไปโดยเกิดภาวะไตวายเกิดขึ้น (Hostetter et al. 1981) การรักษาโรคไตนั้นจะช่วยลดแรงดันเลือดของ glomerulus ที่สูงขึ้นได้ (Brown et al. 1993)

การทำงานของ omega-3 PUFA ในการลดความดันโลหิตในสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสาร eicosanoids ที่ได้จากการสังเคราะห์จากเอนไซม์ cyclooxygenase และ lipoxygenase ทำให้ได้อนุพันธ์ของสาร eicosanoids ที่แตกต่างจากการสังเคราะห์โดยใช้สารตั้งต้นคือ omega-6 PUFA ทำให้ได้สารที่มีการออกฤทธิ์ที่เส้นเลือดและเหนียวน้ำให้เกิดการอักเสบได้น้อยกว่า (ตารางที่ 1) จึงเป็นการช่วยป้องกันเนื้อเยื่อไตไม่ให้ถูกทำลาย ส่งผลถึงการลดความดันโลหิตของสุนัขที่เป็นโรคอีกด้วย

ตารางที่ 1 หน้าหนึ่งของ eicosanoids และผลที่ได้เมื่อได้รับการเสริมกรดไขมันไม่อิ่มตัวสายยาวชนิด omega-3

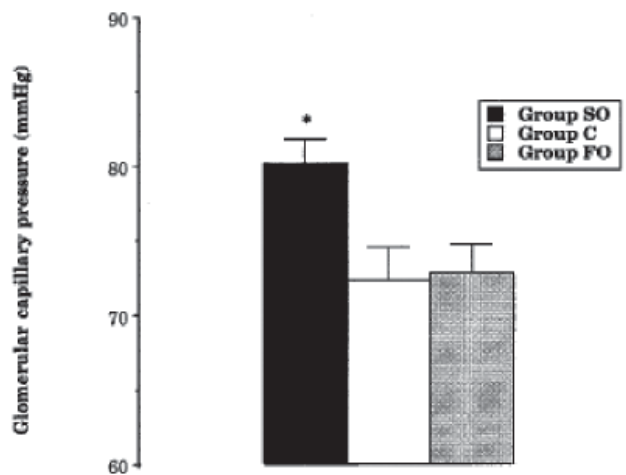
Eicosanoid	Biological effect	n-3 supplementation
PGE ₁	Vasodilatory, platelet aggregatory, anti-inflammatory	↓
PGE ₂	Pro-inflammatory, vasodilatory	↓
PGE ₃	Anti-inflammatory	↑
PGI ₂	Vasodilatory, platelet anti-aggregatory	↓
PGI ₃	Vasodilatory, platelet anti-aggregatory	↑
TxA ₂	Strongly vasoconstrictory and platelet aggregatory	↓
TxA ₃	Weakly pro-aggregatory	↑
LTB ₄	Strongly chemotactic, strong mediator of inflammation	↓
LTB ₅	Weakly chemotactic, weak mediator of inflammation	↑

↑ = increase, ↓ = decrease

มีการทดลองหลายการทดลองที่สนับสนุนการใช้ omega-3 PUFA ในการลดความดันโลหิตของผู้ป่วยที่เป็นโรคไต Dusing และคณะ (1990) ได้ทำการทดลองในคนเพื่อทดสอบผลของการเสริม omega-3 PUFA 6 กรัมต่อวัน ในคน 10 คนเป็นเวลา 6 สัปดาห์ปรากฏว่ามีการเพิ่มของการไหลเวียนของเลือดที่ไตเพิ่มขึ้นและ GFR เพิ่ม เนื่องจากความต้านทานในหลอดเลือดที่ไตลดลง (renal vascular resistant) การทดลองในสัตว์ทดลองการเสริม Eicosapentaenoic acid (EPA) และ Docosahexaenoic acid (DHA) ในหนู 2K1C Goldhault ในระยะยาวช่วยลดความดันโลหิตได้ และไม่มี

ผลในการทำให้เกิดความดันต่ำ เนื่องจากการลดความดันโลหิตที่อวัยวะส่วนปลายเท่านั้น (Rousseau et al. 2001)

นอกจากนี้การทดลองของ Brown และคณะ (2000) ให้ผลของการเสริม omega-3 PUFA ช่วยลด Glomerular capillary pressure (รูปที่ 4) ช่วยให้เกิดความเสียหายกับเนื้อไตลดลง ผลที่ตามมาจะช่วยลดการเกิด systemic hypertension ที่เกิดจากการกระตุ้นของ RAAS ได้ ส่วนการเสริม omega-6 PUFA จะทำให้ Glomerular capillary pressure เพิ่มขึ้น เนื้อไตถูกทำลายมากขึ้น



รูปที่ 4 แสดงถึงค่า glomerular capillary pressure โดยกลุ่มที่เสริมด้วย Fish oil (FO) มี glomerular capillary pressure ต่ำกว่ากลุ่มที่เสริมด้วย Sunflower oil (SO) อย่างมีนัยสำคัญยิ่ง (P<0.05) (Brown et al. 2000)

สุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังจะมีการเปลี่ยนแปลงในการจับ eicosanoids ในปัสสาวะ การเปลี่ยนแปลงนี้หากเกิดตลอดเวลาสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการกรองและทำให้เนื้อเยื่อไตของสุนัขได้รับบาดเจ็บ (Crocker et al. 1996) สิ่งที่น่าสนใจอีกอย่างก็คือ การศึกษาการโรคไตวายเรื้อรังในสุนัขในระยะสั้นสามารถบ่งชี้ได้ว่าการเสริม omega-6 PUFA ทำให้ glomerular filtration rate (GFR) เพิ่มขึ้น (Bauer et al. 1997) หากเป็นการศึกษาระยะยาวของการเสริม omega-6 PUFA เนื้อเยื่อไตจะเกิดการบาดเจ็บได้ เนื่องจากภายใน glomerulus มีแรงดันเพิ่มมากขึ้น (Brown et al. 1998) ในทางกลับกันการเสริม omega-3 PUFA จะช่วยให้ไตถูกทำลายลดลง(renoprotective)

สรุป

การเสริม omega-3 PUFA จะมีส่วนช่วยในการลดการทำลายเนื้อเยื่อไตในสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง ลดการหลั่งของสารสื่ออักเสบ เช่น prostaglandins, leukotrienes, thromboxane ไปอยู่ในรูปอนุพันธ์อื่นที่ไม่มีผลต่อการเกิดการอักเสบและช่วยลดความดันเลือดที่ผ่านไต อัตราการกรองของไตและเลือดที่ไหลผ่านไตมีปริมาณที่คงที่ซึ่งสามารถลดการเกิดความดันโลหิตสูงจากการทำงานของระบบ renin angiotensin aldosterone system ได้

เอกสารอ้างอิง

Abrahamson D. R. (1987). Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. *Am J Physiol*, 253(5 Pt 2). F783-794.

Barnes J. L., and Venkatachalam. M. A.(1985). The role of platelets and polycationic mediators in glomerular vascular injury. *Semin Nephrol*, 5(1). 57-68.

Bauer J., Crocker R., Markwell P., Senior D., and Rawling J. (1997). Dietary n-6 fatty acid supplementation improves ultrafiltration in spontaneous canine chronic renal failure. *J Vet Intern Med*, 11.126(abs.)

Brenna J. T. (2002). Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5(2).127-132.

Brenner B. M., Meyer T. W., and Hostetter T. H. (1982). Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of

progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, 307(11). 652-659.

- Brown S. A., Brown C. A., Crowell W. A., Barsanti J. A., Allen T., Cowell C., and Finco D. R. (1998). Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med*, 131(5). 447-455.
- Brown S. A., Brown C. A., Crowell W. A., Barsanti J. A., Kang C. W., Allen T., Cowell C., and Finco D. R. (2000). Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med*, 135(3). 275-286.
- Brown S. A., Crowell W. A., Barsanti J. A., J. V. White, and D. R. Finco. (1991a). Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol*, 1(10). 1169-1179.
- Brown S. A., Finco D. R., Crowell W. A., Choat D. C., and Navar L. G. (1990). Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog. *Am J Physiol*, 258(3 Pt 2). F495-503.
- Brown S. A., Finco D. R., Crowell W. A., and Navar L. G. (1991b). Dietary protein intake and the glomerular adaptations to partial nephrectomy in dogs. *J Nutr*, 121(11 Suppl). S125-127.
- Brown S. A., Walton C. L., Crawford P., and Bakris G. L. (1993). Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int*, 43(6).1210-1218.
- Crocker R., Bauer J., Malcik K., Bigley K., Rawlings J., Markwell P., and Senior D. (1996). Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on urinary eicosanoids in chronic renal failure. *J Vet Intern Med*, 10. 166(abs.)
- Donadio J. V., Bergstralh Jr. E. J., Offord K. P., Spencer D. C., and Holley K. E. (1994). A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med*, 331(18). 1194-1199.

- Dusing R., Struck A., Gobel B.O., Weisser B., and Vetter H. (1990). Effects of n-3 fatty acids on renal function and renal prostaglandin E metabolism. *Kidney Int*, 38(2).315-319.
- Endres S., Ghorbani R., Kelley V. E., Georgilis K., Lonnemann G., van der Meer J. W., Cannon J. G., Rogers T. S., Klempner M. S., and Weber P. C. (1989). The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*, 320(5). 265-271.
- Fischer S., and Weber P. C. (1983). Thromboxane A₃ (TXA₃) is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid (C20:5 omega 3). *Biochem Biophys Res Commun*, 116(3).1091-1099.
- G.C., J. W. V. a. J. 2002. Renal physiology in *Textbook of veterinary physiology*. 3, ed., pp. 435.
- Holman R. T. (1964). Nutritional and Metabolic Interrelationships between Fatty Acids. *Fed Proc*, 23.1062-1067.
- Hostetter T. H., Olson J. L., Rennke H. G., Venkatachalam M. A., and Brenner B. M. (1981). Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241(1). F85-93.
- Lands W. E. (1986). Renewed questions about polyunsaturated fatty acids. *Nutr Rev*, 44(6).189-195.
- Lewis R. A., and Austen K. F. (1984). The biologically active leukotrienes. Biosynthesis, metabolism, receptors, functions, and pharmacology. *J Clin Invest*, 73(4). 889-897.
- Lianos E. A., Andres G. A., and Dunn M. J. (1983). Glomerular prostaglandin and thromboxane synthesis in rat nephrotoxic serum nephritis. Effects on renal hemodynamics. *J Clin Invest*, 72(4).1439-1448.
- Macdougall D. F., Cook T., Steward A. P., and Cattell V. (1986). Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. *Kidney Int*, 29(6).1144-1151.
- Meydani S. N., Endres S., Woods M. M., Goldin B. R., Soo C., Morrill-Labrode A., Dinarello C. A., and Gorbach S. L. (1991). Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr*, 121(4). 547-555.
- Needleman P., Raz A., Minkes M. S., Ferrendelli J. A., and Sprecher H. (1979). Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc Natl Acad Sci*, 76(2). 944-948.
- Nieuwenhuys C. M., and Hornstra G. (1998). The effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on arterial thrombosis tendency and platelet function in rats. *Biochim Biophys Acta*, 1390(3). 313-322.
- Remuzzi G., Imberti L., Rossini M., Morelli C., Carminati C., Cattaneo G. M., and Bertani T. (1985). Increased glomerular thromboxane synthesis as a possible cause of proteinuria in experimental nephrosis. *J Clin Invest.*, 75(1). 94-101.
- Rousseau D., Helies-Toussaint C., Raederstorff D., Moreau D., and Grynberg A. (2001). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids affect the development of renovascular hypertension in rats. *Mol Cell Biochem*, 225(1).109-119.
- Schlondorff D. (1987). The glomerular mesangial cell: an expanding role for a specialized pericyte. *Faseb J*, 1(4). 272-281.
- Schlondorff D., and Neuwirth R.. (1986). Platelet-activating factor and the kidney. *Am J Physiol*, 251(1 Pt 2). F1-11.
- Schmidt E. B., and Dyerberg J. (1989). n-3 fatty acids and leucocytes. *J Intern Med Suppl*, 731.151-158.
- Schmidt E. B., Varming K., Pedersen J. O., Lervang H. H., Grunnet N., Jersild C., and Dyerberg J. (1992). Long-term supplementation with n-3 fatty acids, II: Effect on neutrophil and monocyte chemotaxis. *Scand J Clin Lab Invest*, 52(3). 229-236.
- Siess W., Roth P., Scherer B., Kurzmann I., Bohlig B., and Weber P. C. (1980). Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet*, 1(8166).441-444.