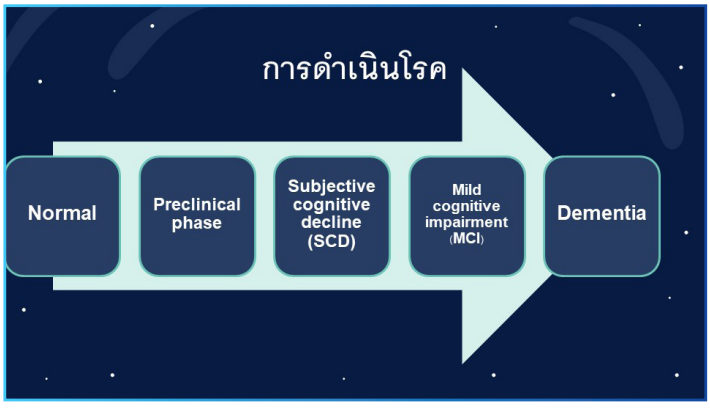
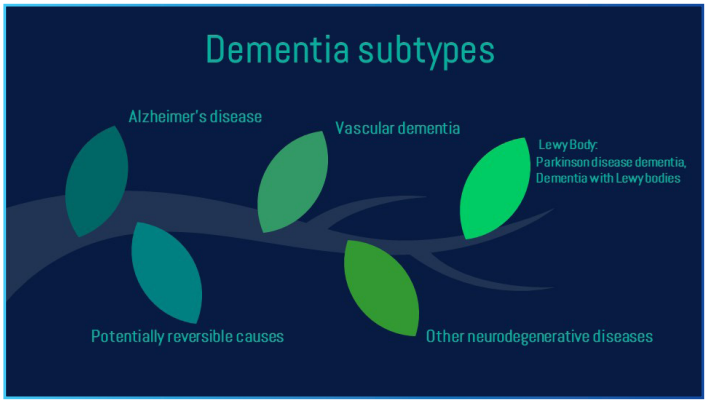
Fish intake, n-3 fatty acid, and risk of cognitive decline

ศ.นพ.วีรศักดิ์ เมืองไพศาล
สาขาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ภาวะสมองเสื่อม (dementia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ มีลักษณะอาการที่สำคัญคือ อาการด้านปริชานบกพร่อง (cognitive impairment) และมักมีอาการด้านพฤติกรรมและอารมณ์ (behavioral and psychological symptom of dementia; BPSD) ซึ่งความผิดปกติที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน (activity of daily living) ของผู้ป่วยอย่างชัดเจน ภาวะสมองเสื่อมแบ่งเป็นหลายชนิด ได้แก่ โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease; AD) ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia; VaD) ภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยพาร์กินสัน (Parkinson disease dementia; PDD) และในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies (dementia with Lewy bodies; DLB) และชนิดอื่น ๆ โดยโรคอัลไซเมอร์เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในภาวะสมองเสื่อม เกิดจากพยาธิสภาพที่สำคัญคือ amyloid plaque และ neurofibrillary tangles (NFT) ซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่เกิดนอกเซลล์และในเซลล์ตามลำดับ โดยที่ amyloid plaque เป็นพยาธิสภาพที่เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเปลี่ยนแปลงโปรตีน amyloid precursor protein เป็น Aβ ทำให้เกิดการรวมตัวที่ผิดปกติของโปรตีนเป็น Aβ oligomer ซึ่งส่งผลให้มีการกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ เกิดการอักเสบในระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากพยาธิสภาพดังกล่าวแล้วพบว่าปัจจัยด้านหลอดเลือดก็ถือว่ามีความสำคัญต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์เช่นกัน เนื่องจากพบว่าการไหลเวียนของเลือดมาเลี้ยงระบบประสาทลดลง มี oxidative stress สูงขึ้น เกิดกระบวนการอักเสบ blood brain barrier dysfunction มีการลดลงของการกำจัดและมีการสะสม Aβ ซึ่งผลต่าง ๆ ที่เกิดร่วมกันส่งผลให้หลอดเลือดสมองตีบ ขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง และทำให้เซลล์สมองตายในที่สุด ดังนั้น การรักษาหรือชะลอการเสื่อมของภาวะสมองเสื่อมจึงมุ่งเน้นศึกษายาที่มีคุณสมบัติปรับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นดังกล่าว

ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะสมองเสื่อมส่วนใหญ่มักมีอาการในระดับปานกลางถึงรุนแรงแล้ว แนวทางในการตรวจคัดกรองโรคอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างมาก เพื่อสามารถตรวจพบโรคตั้งแต่ระยะแรกและสามารถประเมินความรุนแรงของอาการ และให้การดูแลรักษาอย่างทันท่วงทีเพื่อชะลอการถดถอยของการดำเนินโรค เครื่องมือที่ใช้ในการคัดกรองภาวะสมองเสื่อมที่มีการแปลเป็นภาษาไทยมีการทดสอบความแม่นยำในประชากรไทย และมีการใช้อย่างแพร่หลาย เช่น Thai Mental State Examination (TMSE), MMSE-Thai 2002, The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) การวาดรูปหน้าปัดนาฬิกา (Clock drawing test; CDT) เป็นต้น ซึ่งแบบทดสอบต่าง ๆ มีแบบ multiple domain ที่ประเมินปริชานหลายด้าน หรือ single domain task ที่ประเมินปริชานด้านเดียว แบบที่อาศัยการประเมินจากผู้ป่วยอย่างเดียว หรือแบบที่เป็นแบบสอบถามจากสมาชิกครอบครัวด้วย การเลือกและการแปลผลของแบบทดสอบควรคำนึงถึงระดับการศึกษา อายุ ชนิดของสมองเสื่อม และภาวะทุพพลภาพของผู้ป่วยด้วย





ในส่วนของการรักษาผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมจะแบ่งได้เป็น

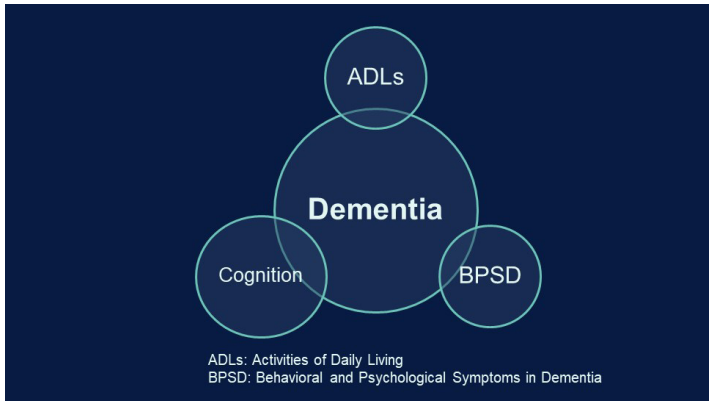
1. การหาและแก้ไขสาเหตุของสมองเสื่อมที่อาจแก้ไขได้ เช่น บางรายเกิดจากฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ โพรงสมองคั่งน้ำ ก็แก้ไขสาเหตุ

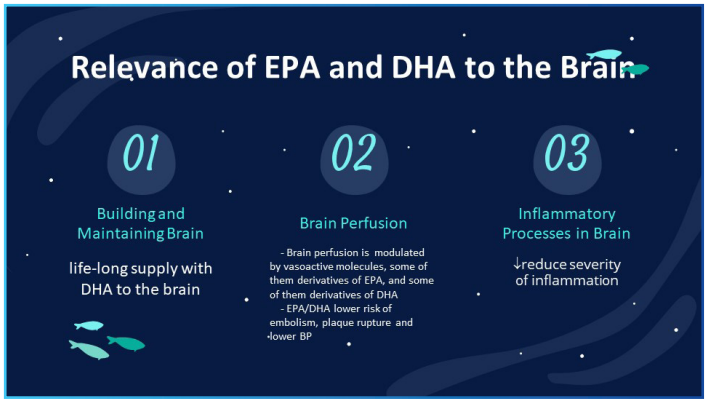
2. การดูแลทั่วไป ได้แก่ การดูแลโรคประจำตัวอื่น ๆ การดูแลตนเองในกิจวัตรประจำวัน การดูแลเรื่องสิ่งแวดล้อม ความปลอดภัย และการเสริมศักยภาพของผู้ดูแล ทักษะการสื่อสารและประเมินผลกระทบจากการเป็นผู้ดูแล การตรวจสอบประเด็นกฎหมาย

3. การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) เน้นการดูแลผู้ป่วยทั้งทางด้านปริชาน ปัญหาด้านพฤติกรรมและอารมณ์ เช่น กิจกรรมกระตุ้นปริชานสำหรับผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมเพื่อใช้บรรเทาอาการด้านปริชาน จัดรูปแบบการดูแลผู้ป่วยในกิจวัตรประจำวันที่สม่ำเสมอ ไม่เปลี่ยนไปเปลี่ยนมาเนื่องจากจะทำให้ผู้ป่วยสับสนได้ง่าย พยายามให้ผู้ป่วยได้มีโอกาสได้ช่วยเหลือตนเองในกิจวัตรต่าง ๆ ที่พอทำได้

4. การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) สำหรับอาการด้านปริชาน ยาหลักที่มีการใช้คือ ยากลุ่ม cholinesterase inhibitors (ChEIs) และ memantine โดยมีผลช่วยชะลอการเสื่อมของโรค อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้ไม่สามารถแก้ไขพยาธิสภาพที่เกิดในตอนต้นได้ จึงไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ ดังนั้น นอกเหนือจากเรื่องของการดูแลผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมแล้ว การป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมถือเป็นสิ่งที่สำคัญเพื่อลดภาวะทุพพลภาพต่อผู้ป่วยและครอบครัว

ปัจจุบันพบว่าการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตให้เหมาะสม (lifestyle modification) สามารถป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ถึงร้อยละ 40 ซึ่งเน้นการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมในผู้ป่วยเฉพาะราย โดยเฉพาะการป้องกันและควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของการเกิดภาวะสมองเสื่อม เช่น หมั่นเรียนรู้ เข้าสังคมพบปะเพื่อนฝูง ควบคุมระดับความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในกระแสเลือด ควบคุมน้ำหนักตัว งดการสูบบุหรี่ ลดการดื่มแอลกอฮอล์ ระวังการเกิดอุบัติเหตุ ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ไม่เครียด ไม่ซึมเศร้า หากมีปัญหาการได้ยินให้ตรวจแก้ไข รวมถึงพิจารณารับประทานอาหารที่ให้ประโยชน์ต่อสมองและร่างกาย เช่น การรับประทานอาหารกลุ่ม Mediterranean, MIND, DASH diet และอาหารที่มี omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω-3 PUFAs หรือ n-3 fatty acids) สูง





ω-3 PUFAs เป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดหนึ่งที่มีการนำมาทำเป็นรูปแบบยาและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร มี 3 ชนิด คือ α-linolenic acid (ALA) พบมากใน flaxseed oil, walnut oil, canola oil ส่วนสารอีก 2 ชนิด คือ eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) พบมากในปลาทะเลน้ำลึก เช่น salmon, tuna, sardine และ mackerel

ปัจจุบันพบว่า EPA และ DHA เป็นสารที่มีความสำคัญต่อร่างกายในระบบต่าง ๆ ได้แก่

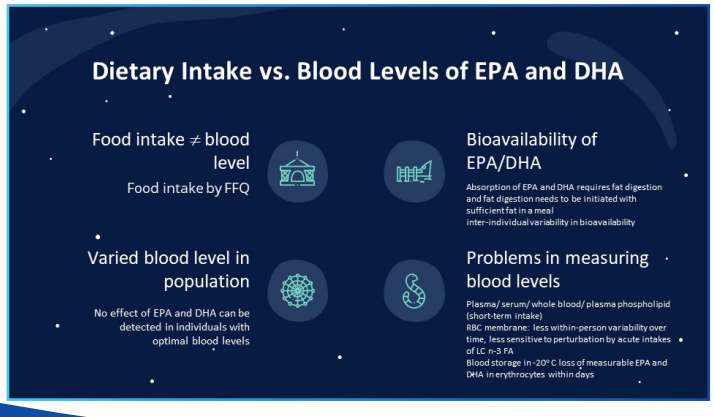
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า EPA และ DHA ช่วยลดระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride lowering effect) ลดความดันโลหิต ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelet effect) ช่วยในการทำงานของ endothelial cell และลดการเกิด atherosclerosis จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการรับประทานปลาทะเลอย่างน้อย 1-2 มื้อ

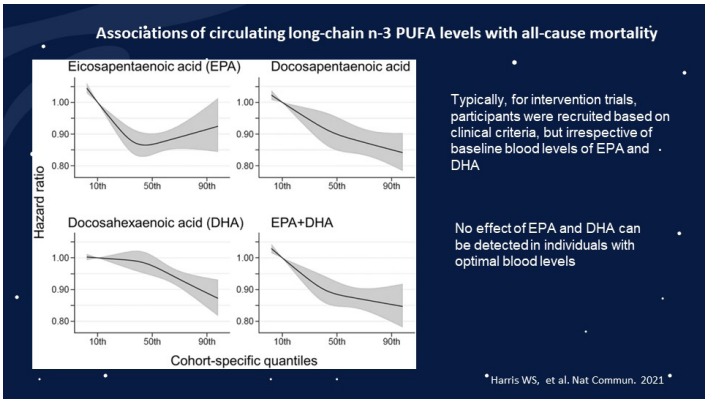
ต่อสัปดาห์ สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

- ฤทธิ์ต้านอักเสบ (anti-inflammatory effect) เนื่องจาก EPA และ DHA สามารถลด inflammatory cytokines ชนิดต่าง ๆ ได้ เช่น IL-1, TNF-α
- ช่วยในการควบคุมเมแทบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคส
- มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง

นอกจากนี้ยังพบว่า **EPA และ DHA ยังช่วยในการทำงานของระบบประสาทด้านปริชาน เนื่องจากพบว่า EPA และ DHA มีฤทธิ์ต้านการอักเสบจึงช่วยปกป้องการถูกทำลายของเซลล์สมอง และยังช่วยเพิ่มการไหลเวียนโลหิตไปยังระบบประสาทส่วนกลาง** นอกจากนี้ยังพบว่า EPA และ DHA มีกลไกที่ช่วยในการทำงานของระบบประสาท ดังนี้

- **มีผลต้าน Aβ และอาจลดการเกิด tau**
- **เป็นสารสำคัญที่พบในเซลล์เมมเบรนของเซลล์ประสาท ช่วยในการ transmembrane transport abilities, neuronal signaling และทำให้เกิด synaptic plasticity ที่ดี**
- มีผลต่อ neuronal differentiation และ neurogenesis ที่ hippocampus
- ช่วย glutathione และ antioxidant status ยับยั้งการเกิด apoptosis
- กระบวนการ lipoxygenation ของ DHA หลังการเกิด oxidative หรือ ischemia-related injury มีผลกระตุ้นการสร้าง neuroprotectin D1 ซึ่งมีฤทธิ์ antioxidant effect, anti-inflammatory effect และป้องกัน Aβ induced cytotoxic apoptosis และ promote anti-apoptotic gene expression ของเซลล์สมอง
- **เพิ่มการไหลเวียนเลือดในสมอง เนื่องจาก EPA และ DHA มีอนุพันธ์ที่เป็น vasoactive molecules ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดฝอย ทำให้การไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมองดีขึ้น นอกจากนั้น EPA และ DHA ยังมีผลต่อความดันโลหิต ทำให้ลดโอกาสการเกิดหลอดเลือดสมองแตก และลดความเสี่ยงต่อการเกิด plaque rupture และ embolism**





จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการรับประทานอาหารที่มีปริมาณ ω-3 PUFAs สูง เช่น ปลาทะเล อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าระดับของ EPA และ DHA ในกระแสเลือดอาจไม่ได้สัมพันธ์กับการรับประทานอาหารที่มี ω-3 PUFAs สูงเสมอไปจากหลายสาเหตุ ดังนี้

1. อาจเนื่องมาจากแหล่งของปลาในปัจจุบันที่พบว่ามีปริมาณ EPA และ DHA ลดลงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับในอดีต ซึ่งประเมินการรับประทานปลาด้วยแบบประเมิน food frequency questionnaire เป็นส่วนใหญ่ และกระบวนการปรุงอาหารที่แตกต่างกันก็มีผลต่อระดับ EPA และ DHA ที่แตกต่างกัน

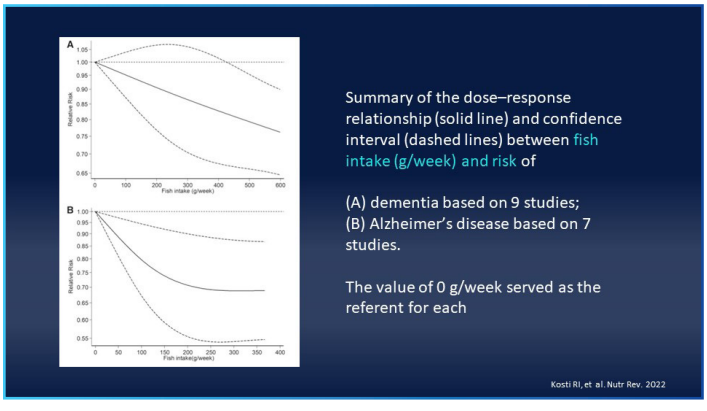
2. ผลของ EPA และ DHA อาจไม่เห็นหากทำการศึกษาในประชากรที่มีระดับ EPA และ DHA ในเลือดเป็นปกติอยู่แล้ว ในแต่ละประเทศจะมีระดับ EPA และ DHA ในเลือดแตกต่างกัน เช่น สหรัฐอเมริกา แคนาดา บราซิล อิรัก อินเดีย จะมีระดับ EPA และ DHA ในเลือดโดยเฉลี่ยต่ำ ในขณะที่ญี่ปุ่น กรีนแลนด์ สวีเดน จะมีระดับ EPA และ DHA ในเลือดโดยเฉลี่ยสูง การศึกษาผลของ EPA และ DHA ต่อการเสียชีวิตอาจไม่เห็นในประชากรที่มีระดับของ EPA และ DHA เหมาะสมอยู่แล้ว การวัดปริมาณ ω-3 PUFAs ในร่างกายสามารถวัดในรูป omega-3 index ซึ่งเป็นการวัดระดับ ω-3 PUFAs ในเม็ดเลือดแดง โดยแบ่งระดับของ omega-3 index เป็น 3 ระดับ คือ omega-3 index < 4% ถือว่ามีระดับ ω-3 PUFAs ต่ำ, omega-3 index = 5-8% ถือว่ามีระดับ ω-3 PUFAs ปานกลาง และ omega-3 index > 8% ถือว่ามีระดับ ω-3 PUFAs ที่เหมาะสม

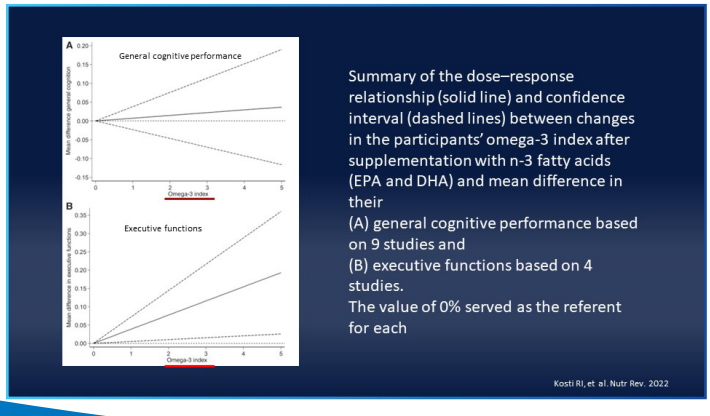
3. การดูดซึม EPA และ DHA ต้องอาศัยไขมันในอาหารด้วย หากมีการรับประทานไขมันในอาหารที่แตกต่างกันก็อาจมีผลต่อการดูดซึม EPA และ DHA นอกจากนั้นในแต่ละคนยังมีความแตกต่างกันใน bioavailability ของ EPA และ DHA อีกด้วย

4. การวัดระดับ EPA และ DHA ใน plasma/serum/whole blood/plasma phospholipid จะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ EPA และ DHA ง่ายขึ้นกับการรับประทานในระยะสั้น การวัดใน red blood cell membrane จะไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงในบุคคลตามเวลา (within-person variability) และตามการรับประทานอาหารที่อุดมด้วย EPA และ DHA

ในระยะสั้น นอกจากนั้นการเก็บเลือดในระดับอุณหภูมิที่ไม่เหมาะสมก็จะมีผลต่อระดับ EPA และ DHA ที่จะวัดอีกด้วย

การศึกษาทางคลินิกของ ω-3 PUFAs ในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมยังให้ผลที่ขัดแย้งกัน อาจเนื่องมาจากความสัมพันธ์ของ DHA ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมยังมีความซับซ้อน และพบว่าผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมยังมีระดับ DHA ที่แตกต่างกันในแต่ละคน โดยการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ **การศึกษาของ Mengelberg A และคณะ (Mengelberg A. Int J Geriatr Psychiatry 2022) เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปริชานบกพร่องระหว่างการให้ DHA supplement (DHA 1,491 mg + EPA 351 mg)** และยาหลอกในผู้ป่วย MCI 60 คน โดยทำการศึกษานาน 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ DHA supplement มีผลต่อปริชานไม่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตาม **ในผลลัพธ์การศึกษาด้านอารมณ์และความวิตกกังวลพบว่ากลุ่มที่ได้รับ DHA supplement มีอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลที่ดีกว่ายาหลอกในกลุ่มที่มี APOE-ε 4 carrier ส่วนการศึกษาของ Kosti R และคณะ (Kosti R. Nutr Rev 2022)** เป็น การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการสังเคราะห์งานวิจัยด้วยวิธีวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) **เพื่อดูถึงการรับประทานปลาทะเลต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมหรือโรคอัลไซเมอร์ หรือการได้รับ EPA/DHA supplement ต่อผลด้านปริชานในผู้ที่มีหรือไม่มี MCI ผลการศึกษาพบว่าการรับประทานปลาทะเลอย่างน้อย 2 มื้อต่อสัปดาห์สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ร้อยละ 10 และการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ร้อยละ 30 และการได้รับ EPA/DHA supplement สัมพันธ์กับอาการที่ดีขึ้น**ของปริชานด้านการบริหารจัดการ (executive function) แม้จะไม่มีผลต่อปริชานโดยรวม (general cognitive performance)





บทสรุป

ภาวะสมองเสื่อมเป็นความผิดปกติของระบบประสาทที่มีการดำเนินของโรคอย่างต่อเนื่อง และส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและผู้ดูแลเป็นอย่างมาก **การป้องกันและรักษาโรคจึงเป็นสิ่งสำคัญมาก ซึ่งควรให้การดูแลผสมผสานระหว่างการรักษาโดยไม่ใช้ยาร่วมกับการใช้ยา ซึ่งการเลือกรับประทานสารอาหารที่มีประโยชน์ต่อปริชาน เช่น ω-3 PUFAs ที่มี DHA เป็นส่วนประกอบสำคัญถือเป็นอีกหนึ่งวิธีที่อาจช่วยบรรเทาอาการด้านปริชานให้แก่ผู้ป่วย** การศึกษาทางคลินิกถึงผลของ ω-3 PUFAs ในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมในปัจจุบันยังให้ผลที่ขัดแย้งกันโดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็น supplement อย่างไรก็ตาม **การรับประทานอาหารที่มีปริมาณ ω-3 PUFAs หรือเสริมด้วยการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อให้มีระดับ ω-3 PUFAs อย่างเหมาะสมถือว่ามีความสำคัญต่อร่างกายในระบบต่าง ๆ และอาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์**

เอกสารอ้างอิง

1. Sprague M, Dick JR, Tocher DR. Impact of sustainable feeds on omega-3 long-chain fatty acid levels in farmed Atlantic salmon, 2006-2015. Sci Rep. 2016 Feb 22;6:21892.
2. Harris WS, Tintle NL, Imamura F, et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. Nat Commun. 2021 Apr 22;12(1):2329.
3. Kosti RI, Kasdagli MI, Kyrozis A, et al. Fish intake, n-3 fatty acid body status, and risk of cognitive decline: a systematic review and a dose-response meta-analysis of observational and experimental studies. Nutr Rev. 2022 May 9;80(6):1445-58.
4. Mengelberg A, Leathem J, Podd J, et al. The effects of docosahexaenoic acid supplementation on cognition and well-being in mild cognitive impairment: A 12-month randomised controlled trial Int J Geriatr Psychiatry. 2022 May;37(5):10.1002/gps.5707.
5. Heath RJ, Wood TR. Why Have the Benefits of DHA Not Been Borne Out in the Treatment and Prevention of Alzheimer's Disease? A Narrative Review Focused on DHA Metabolism and Adipose Tissue. Int J Mol Sci. 2021 Oct 31;22(21):11826.
6. von Schacky C. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function. Nutrients. 2021 Mar 25;13(4):1074.