

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

บทบาทของสิ่งแวดล้อมในช่วงตั้งครรภ์และระยะให้นมบุตร ต่อการทำงานของร่างกายในวัยโตเต็มที่ ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะการควบคุมความดันเลือด (3;26;43;57) การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การได้รับทอรีนเสริม หรือการขาดทอรีนในระยะแรกของชีวิต (perinatal period) ทำให้ลูกหนูมีการไหลเวียนเลือดในไตที่ผิดปกติไป และความดันเลือดแดงเฉลี่ยมีแนวโน้มสูงขึ้นในหนูที่ได้รับทอรีนเสริมในช่วงดังกล่าว (145) การศึกษาครั้งนี้สนับสนุน และขยายผลการทดลองดังกล่าวในหลายประเด็น ประเด็นที่หนึ่ง หนูที่ขณะอยู่ในครรภ์มีระดับทอรีนสูงเกินไปมีแนวโน้มความดันเลือดสูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ แต่ไม่ตอบสนองต่อการให้กลูโคสเสริมหลังหย่านม ส่วนหนูที่ขาดทอรีนในระยะแรกของชีวิต เมื่อโตเต็มวัยมีความดันเลือดแดงเท่ากับหนูปกติ แต่ถ้าให้กลูโคสเสริมหลังหย่านม ความดันเลือดจะสูงขึ้นไปใกล้เคียงกับหนูที่ได้รับทอรีนเสริม ซึ่งปริมาณของกลูโคสและระยะเวลาที่ให้กลูโคสนี้ไม่สามารถทำให้หนูปกติมีความดันเลือดสูงขึ้นได้ แต่จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าปริมาณของกลูโคสนี้ทำให้ไตทำงานผิดปกติได้ (145) ประเด็นที่สอง เมื่อศึกษาถึงกลไกการควบคุมความดันเลือด พบว่าหนูที่ขาดทอรีนในระยะตั้งครรภ์จนถึงหลังคลอดนั้น ในขณะที่กำลังมีการทำงานของประสาทซิมพาเทติก และประสาทพาราซิมพาเทติก ต่ำกว่ากลุ่มอื่น ๆ แต่เมื่อได้กลูโคสเสริมตั้งแต่หลังหย่านม ประสาทซิมพาเทติกจะทำงานเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยไม่กระทบต่อการทำงานของประสาทพาราซิมพาเทติก เมื่อศึกษาปฏิสัมพันธ์ของประสาทอัตโนมัติระหว่างประสาทซิมพาเทติก และพาราซิมพาเทติก พบว่าการให้กลูโคสเสริมดังกล่าว ทำให้ร่างกายอยู่ในภาวะที่มีประสาทซิมพาเทติกเกินเช่นกัน ประเด็นที่สาม การเพิ่มขึ้นของประสาทซิมพาเทติกดังกล่าวสอดคล้องกับการลดลงของความไวของรีเฟล็กซ์บาร์เรเตอร์ในหนูที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิต อาจทำให้ pressor effect ของการให้กลูโคสสูงหลังหย่านมไม่ถูกชดเชยได้อย่างพอเพียง การศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าการควบคุมความดันเลือดโดยระบบประสาทอัตโนมัติ เกี่ยวข้องกับการ โปรแกรมของจีน (gene) ซึ่งอาจถูกปิด หรือเปิดมากขึ้นเมื่อมีปัจจัยที่เหมาะสมมาอิทธิพลในภายหลังได้

การเจริญเติบโตและความดันเลือดแดง

ความดันเลือดแดงมีแนวโน้มสูงขึ้นตามอายุและน้ำหนักตัวทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ในสัตว์ทดลองหลายชนิดที่มีความผิดปกติของพันธุกรรม เช่น spontaneously hypertensive rat (SHR) เป็นต้น ความดันเลือดแดงจะสูงกว่าหนูทดลองอื่นที่มีอายุเท่ากัน (115) มีรายงานว่าผู้ป่วยความดันเลือดสูงส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัว หรือ body mass index (BMI) อยู่ในเกณฑ์ที่สูงกว่าคนทั่วไป ส่วนสัตว์ทดลองที่มีน้ำหนักตัวน้อยมักมีความดันเลือดต่ำกว่าสัตว์ทดลองที่มีอายุเท่ากัน (50;95;153;154) การศึกษาครั้งนี้ใช้หนูอายุ 8 สัปดาห์เหมือนกันทุกกลุ่ม แต่กลุ่มที่ขาดทอรีนในช่วงตั้งครรภ์และช่วงให้นม มีน้ำหนักตัวต่ำกว่ากลุ่มอื่นเล็กน้อย แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติของหนูในช่วงอายุนี้ อย่างไรก็ตามความดันเลือดแดงของหนูกลุ่มนี้ ไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มอื่น ยิ่งไปกว่านั้น สัดส่วนของหัวใจและไตต่อน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อได้รับกลูโคสเสริมทางน้ำดื่มตั้งแต่หลังหย่านม

น้ำหนักตัวยังคงใกล้เคียงกับกลุ่มที่ขาดทอรีน และมีแนวโน้มต่ำกว่าหนูปกติที่ได้รับกลูโคส ดังนั้นความดันเลือดแดงที่เพิ่มขึ้นในหนูกลุ่มขาดทอรีนจึงไม่ได้เกี่ยวข้องกับน้ำหนักตัว

ช่วงระยะการตั้งครรภ์และระยะหลังคลอดเป็นช่วงสำคัญที่ทารกมีการเจริญเติบโต และมีพัฒนาการของอวัยวะต่าง ๆ อย่างรวดเร็ว ดังนั้นปัจจัยต่าง ๆ โดยเฉพาะสารอาหาร จึงมีความสำคัญต่ออัตราการเจริญเติบโต ตลอดจนผลต่อการพัฒนาอวัยวะต่าง ๆ อย่างเป็นปกติ (3) ในครรภ์ของทั้งหนูและมนุษย์ ทอรีนเป็นกรดอะมิโนชนิดไม่จำเป็นที่มีปริมาณมากที่สุด และถูกสะสมในตับ และกล้ามเนื้อของมารดาสูงขึ้นเป็นเท่าตัว เมื่อเทียบกับก่อนการตั้งครรภ์ (5) เพื่อส่งต่อไปให้กับทารกโดยกระบวนการ Na-Cl dependent transport ทางรกและทางน้ำนม ในระยะตั้งครรภ์และระยะให้นมตามลำดับ (114) เนื่องจากเป็นระยะที่ต้องการปริมาณทอรีนอย่างสูง ผลของทอรีนต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการที่เป็นปกติของทารกในครรภ์ และวัยเจริญเติบโต ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง รวมทั้งการขาดทอรีนในขณะตั้งครรภ์ และช่วงเจริญเติบโต จากการทดสอบในหนูขณะตั้งครรภ์พบว่าภาวะทอรีนต่ำจะรบกวนการพัฒนาการของทารกในครรภ์ การพัฒนาของอวัยวะผิดปกติ ทารกส่วนใหญ่อาจคลอดก่อนกำหนด และอาจพบภาวะ anencephalic หรือ hydrocephalic และมักมีภาวะน้ำหนักแรกคลอดน้อย (71;159;160)

การทดสอบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิดพบว่า ในระยะการสร้างซินแนปส์ (synaptogenesis) หรือ brain growth spurt ในระบบประสาทเป็นระยะที่เซลล์สมองมีการเจริญเพื่อการติดต่อเชื่อมโยงกัน เป็นระยะที่เซลล์ประสาทมีอัตราการเจริญเติบโตสูงที่สุด ซึ่งจะไวต่อสารพิษและปัจจัยต่าง ๆ ในระหว่างการเจริญพัฒนาอย่างมาก (41;140) ในระยะนี้ความเข้มข้นของทอรีนเพิ่มเป็น 4-5 เท่าของสมองผู้ใหญ่ (5) การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าระดับทอรีนที่สูงนี้จะช่วยป้องกันการเกิด hypo-hyperosmolar ทอรีนจำเป็นต่อการอยู่รอดของเซลล์สมอง และช่วยส่งเสริมการ proliferation และ differentiation ของเซลล์สมอง (31) หากทารกในครรภ์มีระดับทอรีนต่ำจะทำให้ระดับสารสื่อประสาท และ osmoregulator ต่ำลง เซลล์สมองมีการพัฒนาล่าช้า และมีสัญญาณของการถูกทำลายของระบบประสาท (71;159;160)

ทอรีนมีความจำเป็นมากต่อการเจริญเติบโตของสมอง โดยทอรีนอาจทำหน้าที่เป็นทั้ง osmolyte, neuromodulator, neurotransmitter และ growth promoting factor ด้วย (5;14;79;159) อย่างไรก็ตามทอรีนเองอาจมิได้มีคุณสมบัติเหมือน growth hormone แต่ทอรีนสามารถกระตุ้นการเจริญของร่างกายและสมอง ส่วนหนึ่งผ่านการทำงานของ hypothalamo-pituitary axis ซึ่งมีผลเพิ่มการทำงานของ growth hormone (159) ด้วยเหตุนี้สัตว์ทดลองที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตจึงมีน้ำหนักตัวน้อย (5) และสมองทำงานผิดปกติ (71;172) อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า ความผิดปกติเกี่ยวกับการขาดทอรีนในระยะนี้นั้น สามารถแก้ไขได้เมื่อได้รับทอรีนชดเชยอย่างเพียงพอ (18;33) ผลการทดลองครั้งนี้สนับสนุนการศึกษาดังกล่าวเพียงบางส่วน เพราะสัตว์ทดลองที่อายุ 8 สัปดาห์ที่เคยขาดทอรีนนั้นมีน้ำหนักตัวที่ยังมีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่มอื่น ๆ และระบบประสาทอัตโนมัติทำงานในขณะพักมีค่าต่ำกว่ากลุ่มอื่น ๆ และมีความไวต่อสารที่เพิ่มความดันเลือด อย่างเช่น การได้รับกลูโคสมากเป็นต้น การควบคุมความดันเลือดแดงที่ผิดปกตินี้ อาจเกิดจากการเจริญเติบโตที่ผิดปกติในส่วนของระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมความดันเลือด โดยเฉพาะ hypothalamus และก้านสมอง (77;130;157) หรือระบบประสาทรอบนอก (63;174) มีรายงานว่า การให้ทอรีนใน perinatal period ลดความดันเลือดสูงใน SHR ได้ โดยผ่านการทำงานของเส้นประสาทชนิดซี (c-fiber) การเปลี่ยนแปลงการคัดหลั่งสารที่ hypothalamus (135)

เป็นที่น่าสังเกตว่า การเจริญที่ผิดปกติของระบบประสาทเนื่องจากขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตนี้อาจมิได้เป็นแบบถาวร เพราะสามารถกระตุ้นให้เพิ่มขึ้นได้ด้วยปัจจัยที่เหมาะสมในวัยโตเต็มที่ ดังนั้นความผิดปกติ จึงอาจเป็นลักษณะของการปิด-เปิด โปรแกรมการแสดงออกของยีนที่ถูกโปรแกรมไว้ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ คล้ายกับ apoptosis ซึ่งทอรีนเองสามารถป้องกันการ apoptosis ได้ด้วย (119) สำหรับในการศึกษาครั้งนี้การให้กลูโคสเสริมตั้งแต่หลังหย่านมเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปิดโปรแกรมที่กระตุ้นประสาทซิมพาเทติก ซึ่งอาจจะทำงานผ่านระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน สำหรับรายละเอียดจะได้กล่าวถึงในลำดับถัดไป

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การให้ทอรีนเสริม หรือขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตทำให้ไตมีการไหลเวียนเลือดผิดปกติ แต่ความสามารถในการขับทั้งน้ำและเกลือแร่ยังคงปกติ (145) การทดลองครั้งนี้ยังคงสนับสนุนการทำงานของไตที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยดูจากค่า BUN และ creatinine ซึ่งเป็นดัชนีบ่งชี้ถึงอัตราการกรองที่กรอมูโลลัส ในหนูทุกกลุ่มยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตามการให้กลูโคสในหนูทำให้ GFR เพิ่มขึ้นโดยไม่เปลี่ยนแปลงความดันเลือดในหนูปกติ (144) แต่ยังไม่มียางานผลในหนูที่ขาดหรือได้รับทอรีนเสริมในระยะแรกของชีวิตซึ่งต้องมีการศึกษากันต่อไป

ทอรีนเป็นออสโมไลต์ที่สำคัญของเซลล์ และเกี่ยวข้องกับการรักษาสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย ทอรีนลดการดูดกลืนน้ำและเกลือแร่ที่ไต (79) เพิ่มการดูดกลืนโซเดียมและน้ำที่ระบบทางเดินอาหารทางอ้อม เนื่องจากการขนส่งทอรีนเป็นกระบวนการ Na-dependent active transport การศึกษาถึงผลของทอรีนในระยะแรกของชีวิตต่อการควบคุมอิเล็กโทรไลต์เมื่อไม่นานมานี้ พบว่า การสูญเสียสมดุลของทอรีนในระยะนี้ ทั้งการให้เสริมหรือขาด ทำให้ระดับอิเล็กโทรไลต์ในพลาสมา มีแนวโน้มต่ำกว่าปกติ (145) ซึ่งคล้ายกับการศึกษาในครั้งหนึ่งที่พบว่าหนูกลุ่มที่มีระดับทอรีนที่ผิดปกติ ทั้งที่ได้รับทอรีนเสริมและขาดทอรีนร่วมกับการได้รับกลูโคสในช่วงหลังหย่านม (5% กลูโคสในน้ำดื่ม) มีระดับโซเดียมในพลาสมาขณะอดอาหาร 8-10 ชั่วโมง ต่ำกว่าปกติเล็กน้อย และต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับกลูโคสหลังหย่านมเพียงอย่างเดียว แต่ค่าของโซเดียมที่ลดลงดังกล่าวไม่ได้สอดคล้องกับความดันเลือดที่สูงขึ้น จึงอาจกล่าวได้ว่าการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากอิทธิพลของอิเล็กโทรไลต์ที่เปลี่ยนไป อย่างไรก็ตามค่าโซเดียมในพลาสมาขณะได้รับน้ำ และอาหารปกติของหนูทุกกลุ่มไม่แตกต่างกัน

ระดับฮีมาโทคริตในร่างกายขึ้นกับทั้งปริมาตรของน้ำเลือด และปริมาณของเม็ดเลือดแดง โดยเม็ดเลือดแดงจะมีการแตกสลายไปตามปกติ ซึ่งอาจมีปัจจัยที่มีผลต่อการแตกสลายของเม็ดเลือดให้เร็วกว่าปกติ เช่น ความไม่สมบูรณ์ของเซลล์เม็ดเลือด เชื้อหุ้มเซลล์สูญเสียหน้าที่ แต่ส่วนสำคัญคือการไม่สามารถคงความสมดุลของออสโมลาลิตีของเซลล์ทำให้เซลล์บวมและแตกได้ง่าย ความสามารถของทอรีนในการควบคุมปริมาตร และออสโมลาลิตีภายในเซลล์ มีความสำคัญต่อการคงรูปร่าง และการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดแดง (79) ผู้มีภาวะพร่องทอรีนจะทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย จึงพบภาวะทอรีนต่ำในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง (156) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของฮีมาโทคริตของหนูทุกกลุ่ม แสดงว่าการให้ทอรีนเสริมหรือขาดทอรีนในระยะแรกของชีวิตไม่ส่งผลกระทบต่อระดับฮีมาโทคริตในระยะยาว หรือการให้ทอรีนชดเชยหลังหย่านมสามารถแก้ไขความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นก่อนหน้านี้ได้

ทอรีน กลูโคส และความดันเลือดสูง

เป็นที่ทราบกันดีว่าการได้รับน้ำตาลสูง ทั้งกลูโคส ซูโครส หรือฟรุคโตสทำให้เกิดความผิดปกติของเมแทบอลิซึม เช่น ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ภาวะต้านทานอินซูลินและอินซูลินในเลือดสูง และภาวะไม่ทนต่อกลูโคส (21) โดยฤทธิ์ของน้ำตาลในการเพิ่มความดันเลือดนี้ได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย เช่น การเพิ่มการทำงานของประสาทซิมพาเทติก (185) ระบบเรนินแองจิโอเทนซินทำงานมากเกินไป (53) ไตทำงานผิดปกติ (86;186) ภาวะต้านทานอินซูลิน และภาวะอินซูลินในเลือดสูง เป็นต้น (91;105;109) อย่างไรก็ตามปริมาณของน้ำตาลและช่วงเวลาที่ใช้มีความสำคัญมากในการเหนี่ยวนำให้เกิดความดันเลือดสูงขึ้น

การศึกษาในหลายโมเดลในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นฤทธิ์ของทอรีน ในการป้องกันการเกิดความดันเลือดสูงในสัตว์ทดลองที่ได้รับน้ำตาลสูง (67;113;128) Anuradha และ Balakrishnan (8) รายงานว่าทอรีนลดภาวะความดันเลือดสูง และช่วยต่อต้านภาวะต้านทานอินซูลิน ในหนู Wistar เมื่อให้ทอรีน 2% ในน้ำดื่มเป็นเวลา 6 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงกลไกอื่น ๆ ของทอรีนในการลดภาวะความดันเลือดสูงที่เกิดขึ้นได้แก่ เป็น neuromodulator ควบคุมแคลเซียมและแมกนีเซียมภายในเซลล์ และทอรีนยังมีฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน (171) เป็นต้น ระดับทอรีนในพลาสมาต่ำพบได้ในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งพบใน type 1 มากกว่า type 2 (38;52) เบาหวานที่ขาดการควบคุมสามารถเพิ่มการจับทั้งทอรีนทางปัสสาวะ (162) นอกจากนี้การให้ทอรีนเสริมช่วยให้ภาวะต้านทานอินซูลินในสัตว์ทดลองเป็นปกติ และยังช่วยให้ระดับกลูโคสที่สูงขึ้น ความดันเลือดสูง และไขมันในเลือดสูงกลับเป็นปกติด้วย (8;113) โดยการเพิ่มการคัดหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนในขณะเดียวกันกลุ่มที่ได้รับทอรีนมีระดับ thiobarbituric acid reactive substance และระดับ sulfhydryl group ซึ่งเป็นผลผลิตจากปฏิกิริยา lipid peroxidation ลดลง (87) หนูปกติที่ได้รับกลูโคสมาก เซลล์บีตามีการแสดงออกของ uncoupling protein 2 (UCP2) ผิดปกติไป และเกิดภาวะต้านทานอินซูลินด้วย แต่ภาวะนี้ป้องกันได้ด้วย การให้ทอรีนเสริม 24 ชั่วโมงก่อนจะได้รับกลูโคส นอกจากนี้ยังมีการทดลองที่สนับสนุนบทบาทของทอรีนในการช่วยส่งเสริมการคัดหลั่งของเซลล์บีตาให้เป็นปกติ โดยผ่านกลไกการควบคุมปริมาณแคลเซียม และ ATP-sensitive potassium channel (K_{ATP}) ในโมโทคอนเดรียของเซลล์บีตาด้วย (91)

ถ้าระดับทอรีนในพลาสมาต่ำลงในช่วงระหว่างการตั้งครรภ์ ดับอ่อนจะมีการพัฒนาที่ผิดปกติไป และคัดหลั่งอินซูลินลดลง (32) เมื่อลูกหนูเหล่านี้โตเต็มวัยอาจเกิดภาวะต้านทานต่อกลูโคส และระดับทอรีนในพลาสมาจะยังคงต่ำ ซึ่งจะก่อให้เกิดความผิดปกติต่อการทำหน้าที่และโครงสร้างของตับอ่อนและอวัยวะอื่นๆ และมีผลต่อเมแทบอลิซึมในระยะยาวได้ เมื่อหนูเหล่านี้ตั้งครรภ์ก็จะเกิดภาวะเบาหวานในขณะตั้งครรภ์และส่งต่อความผิดปกติไปยังรุ่นถัดไปได้ด้วย (3;4) อย่างไรก็ตาม การศึกษาในครั้งนี้ไม่พบความผิดปกติของระดับกลูโคสในเลือดหลังอดอาหารหนึ่งคืน และหนูทุกกลุ่มมีความทนต่อกลูโคสไม่แตกต่างกัน ดังนั้นผลของการเพิ่มหรือขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิต ไม่ทำให้เกิดเบาหวานหรือภาวะต้านทานอินซูลินในลูกหนูโตเต็มวัย ยิ่งไปกว่านั้น การเพิ่มความดันเลือดของการให้กลูโคสในหนูที่ขาดทอรีนในช่วงก่อนและหลังคลอด ก็ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับภาวะต้านทานอินซูลินหรือระดับอินซูลินที่อาจสูงขึ้นเนื่องจากการกินกลูโคสมาก แม้ว่ากลูโคสในเลือดจะสูงขึ้นในหนูทุกกลุ่มที่ได้รับทอรีนตั้งแต่หลังหย่านม แต่ระดับก็อยู่ในเกณฑ์ปกติของการได้รับน้ำตาลหลังอาหาร (ทุกกลุ่มมี non-fasting blood glucose ไม่เกิน 110 กรัมต่อดล.) ปริมาณกลูโคสที่ใช้ในการทดลอง

ครั้งนี้เท่ากับการศึกษาก่อนหน้านี้นิหนูปกติ ซึ่งให้ผลการทดลองเหมือนกัน (144) อย่างไรก็ตามภาวะด้านทานอินสุลิน หรืออินสุลินในเลือดสูงเพียงเล็กน้อย ไม่สามารถประเมินได้จากการทดสอบความทนต่อกลูโคส (40) จึงควรมีการวัดระดับอินสุลินในเลือด ทั้งในภาวะขณะพัก และในภาวะที่ทดสอบความทนต่อกลูโคส ในหนูทุกกลุ่มเปรียบเทียบกับกันด้วย

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการศึกษาาก่อนหน้านี้ ศึกษาผลของทอรีนต่อการบรรเทา การเหนี่ยวนำให้เกิดความดันเลือดสูงโดยการให้น้ำตาล แต่การศึกษาครั้งนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ศึกษาผลของการขาดหรือให้ทอรีนเสริมในช่วงก่อนและหลังคลอดต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดความดันเลือดสูง โดยการให้น้ำตาลในช่วงหลังหย่านม ซึ่งภาวะนี้พบได้ในชีวิตจริงของมนุษย์ นั่นคือในช่วงตั้งครรภ์อาจจำกัดการกินอาหารทำให้เกิดภาวะพร่องทอรีน เช่น ในมารดาที่รับประทานอาหารเจ มังสวิรัติ หรืออาหารชีวจิต หรือ ช่วงตั้งครรภ์ได้รับอาหารเสริมที่มีทอรีนมาก เมื่อลูกโต เป็นวัยเด็กจนถึงวัยรุ่น กับบริโภคอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง การศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าการขาดทอรีนมีความสัมพันธ์กับการได้รับน้ำตาลมากในช่วงวัยโตเต็มที่ โดยทำให้ความดันเลือดสูงขึ้นได้ แต่การได้อาหารเสริมที่มีทอรีนอาจไม่ได้เป็นปัจจัยที่เสริมฤทธิ์ของการเกิดความดันเลือดสูง เมื่อบริโภคน้ำตาลมาก การศึกษาใน SHR พบว่าถ้าให้ทอรีนเสริมในช่วงก่อนและหลังหย่านม ทำให้ลูกหนูซึ่งควรจะมี ความดันเลือดแดงสูงขึ้นตามอายุมากกว่าหนูปกติ กลับมีความดันเลือดแดงเหมือนหนูปกติทั่วไป (75) โดยกลไกส่วนหนึ่งผ่านการทำงานของเส้นประสาทที่เป็นกลุ่มซี เพราะสามารถยับยั้งได้ด้วย capsaicin แม้การให้ทอรีนเสริมในการทดลองครั้งนี้เพิ่มความดันเลือดในลูกหนูวัยโตเต็มที่เพียงเล็กน้อยและความดันเลือดไม่เพิ่มขึ้นไปอีกเมื่อได้รับกลูโคสมาก ผลของทอรีนดังกล่าวอาจมีส่วนช่วยลดหรือเพิ่มฤทธิ์ของการให้กลูโคสขนาดดังกล่าวต่อการทำงานของไตได้ (145) ซึ่งต้องมีการศึกษาต่อไป

ทอรีนและการควบคุมความดันเลือด

มีการศึกษาจำนวนมากถึงผลของทอรีนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ป้องกันการเกิดภาวะหัวใจโต รักษาภาวะหัวใจเต้นเร็ว ลดความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะฤทธิ์ในการลดความดันเลือดนี้ได้มีการศึกษากลไกการทำงานอย่างมากมาย พบว่านอกจากความสามารถในการลดภาวะด้านทานอินสุลินซึ่งได้กล่าวไปแล้ว ทอรีนยังออกฤทธิ์ลดความดันเลือดโดยผ่านกลไกอื่น ๆ เช่น ลดการเกิดประสาทซิมพาเทติกทำงานเกิน และรักษาระดับ epinephrine และ norepinephrine ให้เป็นปกติ ในหนู DOCA-salt ลดการเปลี่ยนแปลงของ hemodynamic และ catecholamine จากภาวะเครียด นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์เหมือน ACE-inhibitors คือยับยั้ง angiotensin converting enzyme ทำให้การทำงานของระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินลดลง (103) ส่วนบทบาทของทอรีนต่อการควบคุมความดันเลือดในระยะแรกของชีวิต Horie และคณะรายงานว่า การให้ทอรีนเสริมในหนู SHR ตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์จนกระทั่งระยะให้นม ทำให้ลูกหนูอายุ 2-3 เดือนมีการพัฒนาเป็นความดันเลือดสูงลดลง (75)

กลไกการควบคุมความดันเลือดเป็นปรากฏการณ์ที่มีความซับซ้อนมาก โดยขึ้นกับทั้งระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบประสาทส่วนกลาง การทำงานของไต การทำงานของฮอร์โมน และกลไกการควบคุมเฉพาะที่ที่หลอดเลือดและในอวัยวะต่าง ๆ การทดลองครั้งนี้ต้องการศึกษาบทบาทของระบบประสาทอัตโนมัติ ต่อการควบคุมความดันเลือดแดง ในภาวะที่ให้กลูโคสเสริมในหนูที่ระยะก่อนและหลังคลอดมีระดับทอรีนมากหรือน้อย

เกินไป ระบบประสาทอัตโนมัติขึ้นกับทั้งระบบประสาทส่วนกลาง และก้านสมอง (55;63;64) ซึ่งได้รับอิทธิพลจากสัญญาณประสาทจากบาโรรีเซพเตอร์ด้วย

การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง โดยการวิเคราะห์องค์ประกอบของคลื่นความดันเลือดแดง และอัตราการเต้นของหัวใจ (29;60) โดยหลักการที่ว่าสัญญาณประสาทอัตโนมัติมีจังหวะเป็นคลื่นซึ่งมีความถี่ ช่วงคลื่น เฟส และแอมพลิจูดที่เฉพาะ ซึ่งลักษณะคลื่นที่ได้ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ และความดันเลือด (20;29) power spectrum ของคลื่นความดันเลือดแดงใช้เป็นดัชนีบ่งบอกถึงความแรงของประสาทซิมพาเทติกและประสาทพาราซิมพาเทติกที่มีต่อการควบคุมความดันเลือด (20;29) ในทำนองเดียวกัน power spectrum ของจังหวะการเต้นของหัวใจใช้เป็นดัชนีบ่งบอกถึงความแรงของประสาทอัตโนมัติที่มีต่อหัวใจ (6) การวิเคราะห์ power spectrum density ของการเปลี่ยนแปลงจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV) หรือ การเปลี่ยนแปลงคลื่นความดันเลือดแดง (APV) จึงใช้บ่งชี้การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติได้ ซึ่งได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง (97;122;123;158) โดยในสัตว์ทดลองพบว่า power spectrum ของการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดงมีความแม่นยำในการประเมินระบบประสาทอัตโนมัติมากกว่าการเปลี่ยนแปลงจังหวะการเต้นของหัวใจ (121) การศึกษาครั้งนี้ใช้ปริมาณขององค์ประกอบของคลื่น (power spectrum density) การเปลี่ยนแปลงคลื่นความดันเลือดแดง ในช่วง low frequency (LF-APV²) เป็นตัวบ่งชี้การทำงานของประสาทซิมพาเทติก (sympathetic outflow) และช่วง high frequency (HF-APV²) เป็นตัวบ่งชี้การทำงานของประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic outflow) (122;127;158)

การศึกษาในหลายโมเดล ชี้ให้เห็นบทบาทของทอรีนในการออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท ทั้งต่อ central nervous system และ autonomic nervous system ในการลดความดันเลือด Sgaragli และ Pavan (155) ทดลองฉีดกรดอะมิโนหลายชนิดเข้าไปใน cerebrospinal fluid space ของหนูและพบว่าทอรีนมีฤทธิ์ลดความดันเลือดลงอย่างรวดเร็ว (<3 นาที) นอกจากนี้การศึกษาต่อมาพบว่าเมื่อนิ๊ดทอรีนเข้าไปยังสมองส่วน ventricles ทำให้ลดความดันเลือดสูงในหนู SHR และ RHR (129;164) ในส่วนของระบบประสาทอัตโนมัติ ความดันเลือดสูงสัมพันธ์กับการเสียหายที่ในหลายส่วนของไฮโปทาลามัส ซึ่งเป็นศูนย์กลางของ limbic system สมองส่วนนี้ทำงานเหมือนเป็นศูนย์ควบคุม neuroendocrine ของร่างกาย เช่น สมดุลย์น้ำ ความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ และความหิวกระหาย เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงการคัดหลั่งของสารสื่อประสาทใน rostral hypothalamus เพิ่มการทำงานของประสาทซิมพาเทติก มีการศึกษาถึงบทบาทของทอรีน และเกลียเซลล์ ในการปรับแต่งการทำงานของไฮโปทาลามัส โดยมีสมมุติฐานว่า เกลียเซลล์ควบคุมการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทในไฮโปทาลามัส ผ่านกลไกควบคุมการคัดหลั่งทอรีน โดยผ่านการกระตุ้นด้วยภาวะ hypoosmotic หรือผ่านกลไก receptor-mediated บางตัว และการยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทบางส่วน (19;78)

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า หนูกลุ่มที่ได้รับกลูโคสเพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับทอรีนเสริมในช่วงแรกของชีวิตทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับน้ำตาลสูงมีค่า LF-APV² และ HF-APV² ไม่แตกต่างกันและไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ส่วนหนูกลุ่มที่ขาดทอรีนในระยะแรกของชีวิตมีค่า LF-APV² และ HF-APV² ต่ำกว่ากลุ่มอื่น ๆ และกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าการขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตทำให้การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติลดลง ทั้งในส่วนของประสาทซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก แม้ว่าการลดลงของระบบประสาทอัตโนมัติของกลุ่มที่ขาดทอรีน จะไม่เปลี่ยนแปลงค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยและอัตรา

การเดินของหัวใจ ตามที่ได้กล่าวไปแล้วก็ตาม แต่ข้อมูลที่น่าสนใจคือ กลุ่มที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตเมื่อได้รับน้ำตาลสูงค่า LF-APV² จะสูงขึ้นอย่างมาก และสูงกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ค่า HF-APV² สูงขึ้นเพียงเล็กน้อยและยังคงต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่า การขาดทอรีนในช่วงดังกล่าวทำให้การควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติลดลง แต่การให้กลูโคสเสริมตั้งแต่หลังหย่านมสามารถเพิ่มการทำงานของประสาทซิมพาเทติกได้ และสัมพันธ์กับความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากการให้กลูโคสในปริมาณดังกล่าว ไม่มีอิทธิพลต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติและความดันเลือดในหนูปกติ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าหนูที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตมีความไวมากขึ้นต่อสารที่ทำให้เกิดความดันเลือดสูง โดยประสาทซิมพาเทติกถูกกระตุ้นได้ง่ายขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นยังแสดงให้เห็นว่า ระบบประสาทอัตโนมัติที่ทำงานน้อยในขณะพัก ในหนูที่ขาดทอรีนนั้น ไม่ได้เกิดจากการพัฒนาการที่ทำให้ระบบประสาททำงานได้น้อยแบบถาวร แต่เป็นลักษณะของการปิดโปรแกรมการทำงานบางส่วน และโปรแกรมนี้อาจสามารถถูกเปิดได้ด้วย การให้กลูโคสเสริมมากขึ้นในวัยโตเต็มที่

ระบบประสาทอัตโนมัติมีการทำงานเป็นสองลักษณะ คือ การทำงานของประสาทซิมพาเทติกมีการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับการทำงานของประสาทพาราซิมพาเทติก และไม่สัมพันธ์กัน ประเด็นหลังพบในกรณีที่ได้รับประทานอาหาร ซึ่งประสาทพาราซิมพาเทติกและซิมพาเทติกเพิ่มขึ้นทั้งคู่ แต่ประสาทพาราซิมพาเทติกจะเพิ่มที่ระบบทางเดินอาหารมาก ส่วนประสาทซิมพาเทติกจะเพิ่มที่หัวใจมากกว่า เมื่อวิเคราะห์ power spectrum density ในแต่ละความถี่โดยเทียบเป็นร้อยละของ power spectrum ของทั้งสองช่วงความถี่ พบว่าร้อยละของความถี่ต่ำ (ประสาทซิมพาเทติก) และความถี่สูง (ประสาทพาราซิมพาเทติก) ในขณะพักของหนูทุกกลุ่มยกเว้นกลุ่ม TDG ไม่แตกต่างกันซึ่งชี้ให้เห็นว่า การลดลงของประสาทอัตโนมัติของหนูที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตน่าจะเป็นส่วนที่ไม่มีปฏิสัมพันธ์ ระหว่างประสาทซิมพาเทติก และประสาทพาราซิมพาเทติก ร้อยละของประสาทซิมพาเทติกจะเพิ่มสูงมากเมื่อหนูที่ขาดทอรีนได้รับกลูโคสเสริม ในขณะที่ร้อยละของประสาทพาราซิมพาเทติกลดลงอย่างมาก และเมื่อศึกษาอัตราส่วนของ power spectrum ในช่วงความถี่ต่ำต่อความถี่สูง ก็บ่งชี้ว่าประสาทซิมพาเทติกและประสาทพาราซิมพาเทติกมีปฏิสัมพันธ์กันมากขึ้น เมื่อเทียบกับหนูที่ขาดทอรีนเพียงอย่างเดียวหรือหนูปกติที่รับกลูโคสเพิ่ม ข้อมูลนี้บ่งชี้ว่า การให้กลูโคสเสริมในหนูที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิต เปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่สัมพันธ์กันน้อย เป็นสัมพันธ์กันมากขึ้น นั่นคือทอรีนมีความจำเป็นต่อการเจริญ และพัฒนาการของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดแดง การขาดทอรีนทำให้การโปรแกรมการแสดงออกของจีนในช่วงดังกล่าวผิดปกติไป และตอบสนองไวต่อสารกระตุ้นให้ความดันเลือดสูงขึ้น

เนื่องจากระดับทอรีนในร่างกายมีความจำเป็นต่อการควบคุมระบบประสาท อาจเป็นไปได้ว่าหนูที่เคยขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตนั้นยังคงมีระดับทอรีนในร่างกายต่ำ ปัญหาที่ได้รับการศึกษาโดย Mozaffari และคณะ (108) ในหนูที่ทดลองในลักษณะคล้ายกันพบว่า หนูที่เคยได้รับทอรีนเสริมหรือขาดทอรีนในช่วงก่อนและหลังคลอด เมื่อโตเต็มที่ระดับทอรีนในเลือดมีค่าใกล้เคียงกับหนูปกติทั่วไป การศึกษาอื่น ๆ ก็ให้ผลทำนองเดียวกันว่า ปริมาณทอรีนในอวัยวะต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับภาวะปกติได้ เมื่อได้รับการชดเชยภายหลังการขาดในช่วงตั้งครรภ์หรือเลี้ยงลูกด้วยนม (160) การศึกษาก่อนหน้านี้รายงานว่า การให้กลูโคสในขนาดเดียวกันนี้ทำให้ไตทำงานผิดปกติ โดยผ่านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (144) ซึ่งอาจเป็นกระบวนการเริ่มต้นที่ทำให้เกิดความดันเลือดสูงขึ้นใน

sugar- induce hypertension ในการศึกษาครั้งนี้ระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน อาจกระตุ้นประสาทซิมพาเทติก โดยการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางและปลายประสาทซิมพาเทติก สมองส่วนที่ตอบสนองต่อการให้ ATII คือ OVLT, anterior hypothalamus, area postrema และ rostral ventrolateral medulla (69;70) อย่างไรก็ตาม ATII ลดรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ โดยมีฤทธิ์ที่เมดัลลา (82) การลดลงของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ในการทดลองครั้งนี้สนับสนุนบทบาทของระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินในภาวะ sugar- induce hypertension ในหนูกลุ่มที่ขาดทอรีนในช่วง perinatal period อย่างไรก็ตาม แม้ระบบประสาทจะสามารถถูกกระตุ้นจากระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินได้ ในทางกลับกันระบบประสาทซิมพาเทติกอาจถูกกระตุ้นโดยปัจจัยอื่นที่เกิดขึ้นหลังการให้กลูโคส เช่น การเพิ่มขึ้นของระดับอินสุลินเป็นระยะเป็นเวลานาน สามารถกระตุ้นการทำงานของประสาทซิมพาเทติกได้ โดยไม่จำเป็นต้องผ่านระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน (146) ส่วนในรายละเอียดหรือกลไกที่เกิดขึ้นอาจต้องศึกษากันต่อไป

รีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์

รีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดได้อย่างรวดเร็วภายในไม่กี่วินาที และมีประสิทธิภาพสูง จึงเป็นกลไกที่สำคัญในการควบคุมเมื่อมีการเพิ่ม หรือลดความดันเลือดในระยะเวลาดังนั้น (64) มีรายงานถึงฤทธิ์การลดความดันเลือดลงด้วยการฉีดทอรีนเข้าไปใน CNS ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าอาจเกิดจากการปรับแต่งบาโรรีเฟล็กซ์ของทอรีน (182) การศึกษาอื่น ๆ โดยการให้ทอรีน ด้วยการฉีดเข้าไปใน lateral ventricles หรือ dorsal raphe region ของ brainstem พบว่า ความดันเลือดแดงเฉลี่ย และอัตราการเต้นของหัวใจลดลงทันที การทดสอบเดียวกันนี้ยังพบว่า ทอรีนเพิ่มการตอบสนองของบาโรรีเฟล็กซ์ต่อการให้ epinephrine ทางหลอดเลือดดำ และเพิ่มการตอบสนองของบาโรรีเฟล็กซ์ต่อการลดความดันเลือดด้วยเช่นกัน ผลการทดสอบนี้สามารถถูกยับยั้งด้วย cyproheptadine ซึ่งชี้ให้เห็นว่า ทอรีนออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับ serotonergic receptor (183) นอกจากนี้ทอรีนยังมีผลในระดับ brainstem และ limbic system การเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดงโดยการเพิ่มปริมาณเลือดโดยให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ ทำให้การคัดหลั่งทอรีนจาก posterior hypothalamus เพิ่มขึ้น (62)

การศึกษานี้ได้ทำการทดสอบความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ และความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมการทำงานของประสาทอัตโนมัติที่มัลเลียงไค ซึ่งเป็นกรณีบ่งชี้รีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมหลอดเลือด ผลการทดลองพบว่าหนูที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิต มีความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่ากลุ่มอื่น ๆ โดยเฉพาะในช่วงความดันเลือด 80-120 มม.ปรอท ซึ่งเป็นค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่พบในหนูปกติ (วัดโดยฉีด sodium nitroprusside) การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่พบในหนูที่ได้รับทอรีนเสริมหรือได้รับกลูโคสหลังหย่านมอย่างเดียวก (กลุ่ม TS และ Glucose) เมื่อให้กลูโคสเพิ่มเข้าไปในหนูที่ขาดทอรีนดังกล่าว มีความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ลดลงไปอีกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อศึกษารีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมหลอดเลือดโตพบว่าการขาดหรือได้รับทอรีนเสริมในช่วงก่อนหรือหลังคลอด ไม่มีอิทธิพลต่อรีเฟล็กซ์ส่วนนี้ในลูกหนูโตเต็มวัย อย่างไรก็ตามถ้าให้กลูโคสเสริมตั้งแต่หลังหย่านม รีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมเส้นประสาทใหญ่หรือหลอดเลือด จะมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น สอดคล้องกับการลดลงของรีเฟล็กซ์

บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมหัวใจ การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า การควบคุมความดันเลือดโดยรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ในหนูที่ขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิต ทำงานได้น้อยกว่าปกติ โดยเฉพาะรีเฟล็กซ์ที่ควบคุมหัวใจ ภาวะเช่นนี้อาจเป็นสาเหตุทำให้กลูโคสกระตุ้นให้ประสาทซิมพาเทติกทำงานมากขึ้น และความดันเลือดแดงสูงขึ้นได้ง่าย เนื่องจากรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ไม่สามารถชดเชยได้เหมือนหนูปกติ การที่อัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงในหนูกลุ่มดังกล่าว ทั้งที่ความดันเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับกลูโคส ยังชี้ให้เห็นถึงการปรับตัวของกลไกการควบคุมความดันเลือดแดงให้สูงมากกว่าปกติ (baroreceptor reflex resetting) หรือมีการเปลี่ยนแปลง set point ไปอยู่ในภาวะที่ความดันเลือดแดงสูงกว่าหนูปกติทั่วไป

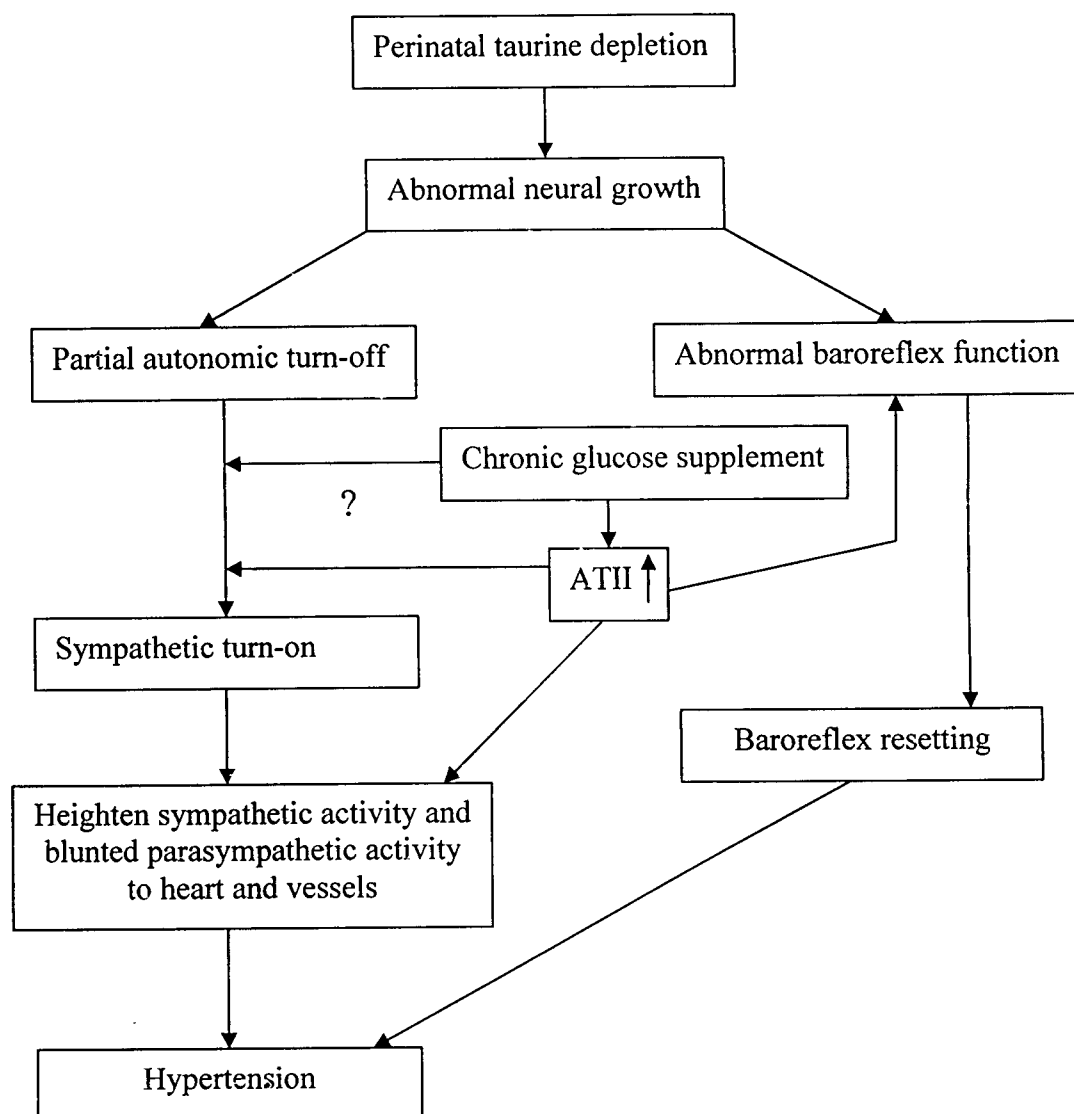
การที่ผลของการให้กลูโคสเสริมทำให้ความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ลดลง ทั้งการควบคุมหัวใจและหลอดเลือด บ่งชี้ถึงปัจจัยที่เป็นผลโดยตรงของการได้รับกลูโคสต่อรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ร่วมกับผลของการขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิต เพราะการให้กลูโคสอย่างเดียวไม่มีผลต่อความดันเลือดแดงและรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ใด ๆ เลย อาจเป็นได้ว่า ATII ที่เหนี่ยวนำโดยการได้รับกลูโคสมากไปกดการทำงานของรีเฟล็กซ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางดังได้กล่าวไปแล้ว ส่วนความผิดปกติของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมหัวใจในหนูที่ขาดทอรีนอย่างเดียว น่าจะเป็นผลของการขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตแล้วทำให้ระบบควบคุมความดันเลือดแดงโดยเฉพาะระบบประสาทส่วนกลางมีการเจริญพัฒนา และการทำงานที่ผิดปกติไป ซึ่งต้องมีการศึกษาในรายละเอียดต่อไป

การลดลงของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ตามผลการทดลองครั้งนี้ พบได้ในสัตว์ทดลองที่มีความดันเลือดสูงหลายชนิด (48;90) และพบได้ในผู้ป่วยความดันเลือดสูงด้วย (46;58) รีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์อาจปรับตัวลดลงภายหลังความดันเลือดสูงขึ้นแล้วก็ได้ (85;90) แต่ในการทดลองนี้ ความดันเลือดที่สูงขึ้นในหนูที่ขาดทอรีนร่วมกับได้รับกลูโคสนั้น น่าจะเป็นผลของการลดลงของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์มากกว่า เพราะมีค่าต่ำแม้ในหนูที่ขาดทอรีนอย่างเดียว นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าสนใจว่า การให้กลูโคสทำให้ประสาทซิมพาเทติกทำงานเพิ่มขึ้นในหนูที่ขาดทอรีนได้ แต่ในหนูกลุ่มนี้ประสาทซิมพาเทติกตอบสนองต่อการลดลงของความดันเลือดได้น้อย (ดูที่รีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ที่ควบคุมเส้นประสาทไต) แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นให้ประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้นโดยการให้กลูโคสนั้น เป็นกลไกที่จำเพาะอันหนึ่ง มิใช่ว่ามีปัจจัยใดก็สามารถเพิ่มความดันเลือดสูง ในหนูที่ขาดทอรีนได้ นั่นคือการเปลี่ยนแปลงระบบควบคุมความดันเลือดในหนูที่ขาดทอรีนในระยะแรกของชีวิต น่าจะมีกลไกที่จำเพาะนั่นเอง

สรุปกลไกที่เป็นไปได้

จากข้อมูลที่กล่าวมาเป็นไปได้ว่า การขาดทอรีนในช่วงแรกของชีวิตทำให้การเจริญพัฒนาระบบประสาท และการทำงานของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ผิดปกติไป ความผิดปกตินี้ทำให้ระบบประสาทอัตโนมัติการปิดโปรแกรมการทำงานบางส่วน (ดังที่พบในกลุ่ม TD) และถูกเปิดด้วยการให้กลูโคสเสริมในวัยโตเต็มที่ แต่การเพิ่มการทำงานดังกล่าวมิได้เป็นการเพิ่มสู่ภาวะปกติ ทำให้ประสาทซิมพาเทติกทำงานมากกว่าหนูกลุ่มอื่น ๆ ซึ่งอาจเป็นฤทธิ์ทางอ้อมของกลูโคสที่กระตุ้นให้ ATII เพิ่มขึ้นและ ATII มากระตุ้นประสาทซิมพาเทติกอีกทอดหนึ่ง นอกจากนี้ ATII ยังลดความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ได้ด้วย อย่างไรก็ตาม การขาดทอรีน

ในช่วงก่อนและหลังคลอดทำให้ลูกหนูโตเต็มวัยมีรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ลดลงด้วย pressor effect ของการให้กลูโคสร่วมกับ baroreflex resetting ดังกล่าว จึงทำให้เกิดความดันเลือดสูงขึ้นได้



รูปที่ 5-1 แผนภูมิแสดงกลไกที่เป็นไปได้ของการเหนี่ยวนำให้เกิดความดันเลือดสูงในหนูที่ขาดทอรีนในระยะแรกของชีวิตด้วยการให้น้ำตาลเสริมในน้ำดื่มตั้งแต่หลังหย่านม