

TRÍ NHỚ CHUYỂN HÓA VÀ CÁC BIẾN CHỨNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Thái Hồng Quang¹

TÓM TẮT

Ở bệnh nhân đái tháo đường, khi nồng độ glucose máu cao thì hoạt hóa rất nhiều cơ chế sinh hóa. Các nghiên cứu lớn đã chứng tỏ rằng, kiểm soát glucose máu sớm, tích cực làm giảm nguy cơ biến chứng đái tháo đường. Gần đây khái niệm “trí nhớ chuyển hóa” được đề cập. Việc điều trị tích cực và kiểm soát glucose máu chặt chẽ sớm có thể ngăn cản biến chứng mạn tính đái tháo đường.

Từ khóa: Trí nhớ chuyển hóa, biến chứng đái tháo đường.

ABSTRACT

METABOLIC MEMORY AND DIABETIC COMPLICATIONS

Thai Hong Quang¹

Many important biochemical mechanisms are activated in the presence of high levels of glucose, which occur in diabetes. Large randomised studies have established that early intensive glycaemic control reduces the risk of diabetic complications. This phenomenon has recently been dubbed “metabolic memory”. It has been suggested that early that early aggressive treatment and strict glycaemic control could prevent chronic diabetic complications.

Key words: Metabolic memory, diabetic complications.

Glucose gây độc hại ở các tổ chức khác nhau (nhiễm độc glucose) đã được biết đến từ rất lâu. Thực nghiệm trên mô hình động vật tiến hành trước đây, giữa những năm 1980 đã ra đời khái niệm “trí nhớ chuyển hóa”. Giữa những năm 2000 – 2002, các kết quả nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng, điều trị sớm, tích cực để kiểm soát đưa glucose trở về bình thường có thể làm giảm tiến triển xấu chuyển hóa trong tế bào và hạn chế tới mức thấp nhất các nguy cơ biến chứng mạn tính [1], [2]. Nhiều nghiên cứu ở nhiều trung tâm khác nhau sau đó đã xác nhận kết quả của những nghiên cứu này [6]. Các biến chứng mạn tính là kết quả do tác động

của một số tác nhân như: chuyển hóa, hormone, môi trường hoặc gene. Tăng glucose máu kéo dài là nguyên nhân gây nên các biến chứng bệnh lý vi mạch mạn tính (bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh), cũng như bệnh mạch máu lớn (bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu não và bệnh mạch máu ngoại vi).

Tình trạng tăng glucose mạn tính hoạt hóa một số chuyển hóa: Glycat hóa protein không enzyme (non-enzymatic protein glycation), Chuyển hóa polyol (polyol pathway) và stress oxy hóa. Tăng nồng độ glucose làm biến đổi thành phần LDL, chính LDL sẽ gây nên nhiễm độc nội mạc. Tăng

1. Hội Nội tiết & ĐTD Việt Nam

- Ngày nhận bài (received): 9/4/2016; Ngày phản biện (revised):
- Ngày đăng bài (Accepted): 25/4/2016
- Người phản biện:
- Người phản hồi (Corresponding author): Thái Hồng Quang
- Email: thaihongquang@gmail.com;

glucose mạn tính cùng với tình trạng viêm sẽ làm rối loạn cân bằng giữa metalloproteinase với các yếu tố ức chế (MMP/TIMP) gây nên tái cấu trúc bệnh lý thành mạch máu, tăng sinh nội mạc và tân tạo mạch (arteriogenesis). Gần đây đang thảo luận về khái niệm “trí nhớ tăng glucose máu”, một hiện tượng của quá trình bệnh lý kéo dài liên quan với tăng stress oxy hóa, glycat hóa protein và lipid của tế bào. Hiện tượng này khởi đầu như là hậu quả của tăng glucose máu ngay lúc bắt đầu khởi phát bệnh. Trí nhớ của các cơ quan và tổ chức sẽ ghi nhớ tình trạng tăng glucose ngay lúc ban đầu này, mặc dầu sau đó kiểm soát chuyển hóa đã được cải thiện [3]. Từ đó, chủ trương điều trị tích cực, cẩn thận bệnh đái tháo đường ngay từ thời điểm chẩn đoán bệnh không phải là vấn đề cường điệu. Đây là vấn đề đặc biệt, giai đoạn sớm của bệnh, theo một mức độ đáng phải lưu ý, là yếu tố đi trước của những biến chứng mạn tính sau này, như đây là “số mệnh” của người bệnh vậy, vì tăng glucose mạn tính sẽ kích hoạt nhiều quá trình bệnh lý bất lợi như:

- Hoạt hóa protein kinase C và phospholipase A2 làm tăng các sản phẩm chuyển hóa arachidonic acid.
- Tăng bộc lộ các yếu tố phát triển làm tăng co mạch (vasoconstriction)
- Tăng AGEs, tăng stress oxy hóa thông qua việc gắn với các receptors AGE thích hợp (RAGE)
- Glycat hóa và oxy hóa LDL.
- Tăng bộc lộ yếu tố phiên mã nhân NF κ B, tăng nồng độ các phân tử kết dính, giảm sinh khả dụng NO, tăng IL-6, TNF- α , và các cytokine khác.
- Hoạt hóa protein kinase C và tăng DAG (diacylglycerol) đưa đến giảm tổng số NADPH và tạo NO.

Sau khi đạt được tiêu chuẩn nhất định của một số rối loạn (như tích lũy AGE) những thay đổi thoái hóa trong tế bào vẫn còn tiếp diễn, mặc dầu kiểm soát glucose máu đã được kiểm soát tốt. Điều đó chứng tỏ rằng, nếu như kiểm soát tốt chuyển hóa trong thời gian dài, xác định sớm tình trạng rối loạn dung nạp glucose có thể kìm hãm được sự phát triển các biến chứng mạn tính, ngay cả khi nếu như kiểm

soát glucose sau đó không tốt. Trí nhớ chuyển hóa hình như đặc biệt quan trọng đối với trẻ em và người trẻ tuổi, ở những người này, khi xuất hiện bệnh đái tháo đường là đã có đủ triệu chứng, do vậy chẩn đoán được nhanh và điều trị cũng nhanh, do vậy, những bệnh nhân này giảm được các biến chứng mạn tính rõ rệt. Ngược lại, những người lớn tuổi bị bệnh ĐTĐ týp 2 thường không được chẩn đoán sớm, điều trị muộn vài tháng, có khi vài năm, những người này, mức độ glucose máu không cao như đái tháo đường týp 1, thường có thể bị bỏ sót không được chẩn đoán, cuối cùng, tăng glucose mạn tính đưa đến tăng non-enzymatic glycation và stress oxy hóa, sau đó là các biến chứng mạn tính.

Glycat hóa protein không enzyme (Nonenzymatic protein glycation).

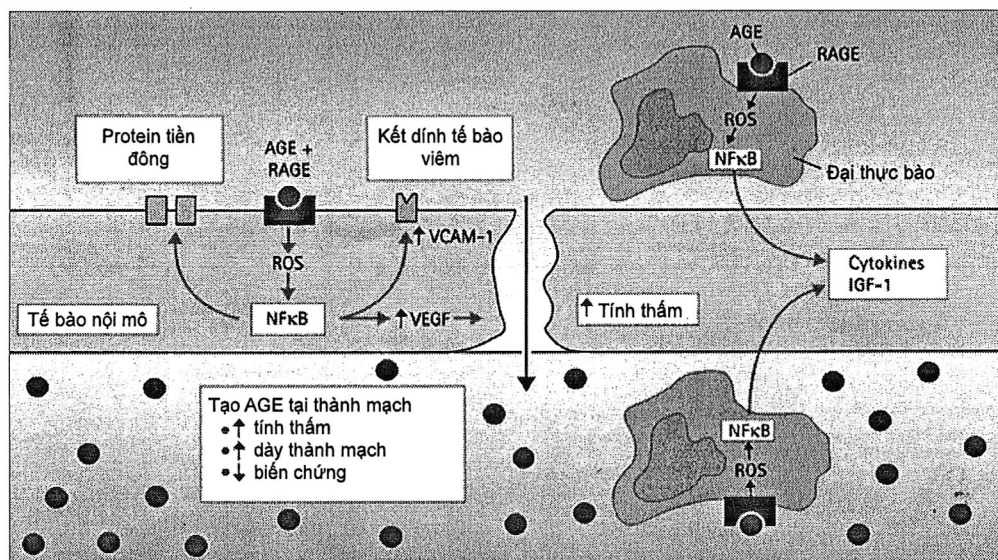
Tăng glucose máu đóng vai trò chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh bệnh mạch máu do đái tháo đường. Tác dụng hủy hoại của nó thông qua các đường chuyển hóa khác nhau, Glycat hóa protein không enzyme (non-enzymatic protein glycation) là một trong những đường chuyển hóa đó. Đây là sự gắn kết các carbohydrate với các vi chất giàu nhóm amino tự do của protein. Giai đoạn sớm của glycat hóa đảo ngược được, nhưng tạo nên nhiều AGE, các phức hợp này tạo thành nhóm không đồng nhất từ phản ứng khử không enzyme của các carbohydrate với sự tham gia của các nhóm amino tự do, lipid, acid nhân. AGEs có các receptor màng đặc hiệu trên những loại tế bào nhất định.

Con đường glycat hóa không enzyme là một cơ chế quan trọng thông qua nó tăng glucose máu gây tổn thương các tế bào nội mạc. Rối loạn chức năng nội mạc có thể có vai trò quan trọng trong sự phát triển bệnh mạch máu do ĐTĐ. Trên bề mặt các tế bào nội mạc có các receptor đặc hiệu của AGE (RAGE), RAGE gắn với AGEs [4] là nguyên nhân làm tăng stress oxy hóa, tăng sản xuất ROS, cytokins (TNF α , IL-1), các yếu tố phát triển (IGF-1, TGF β), các phân tử kết dính (adhesion molecules), và hoạt hóa chất làm tăng phiên mã của chuỗi nhẹ yếu tố nhân kappa (transcription nuclear factor kappa-light

Bệnh viện Trung ương Huế

chain-enhancer). Nhiều nghiên cứu đã nhấn mạnh vai trò đặc biệt của AGE như là một yếu tố trung gian trong cơ chế bệnh sinh bệnh ĐTD và các biến

chứng của nó [5]. Quá trình glycat hóa có thể ảnh hưởng đến vật liệu di truyền, đưa đến những thay đổi về bộc lộ gene.

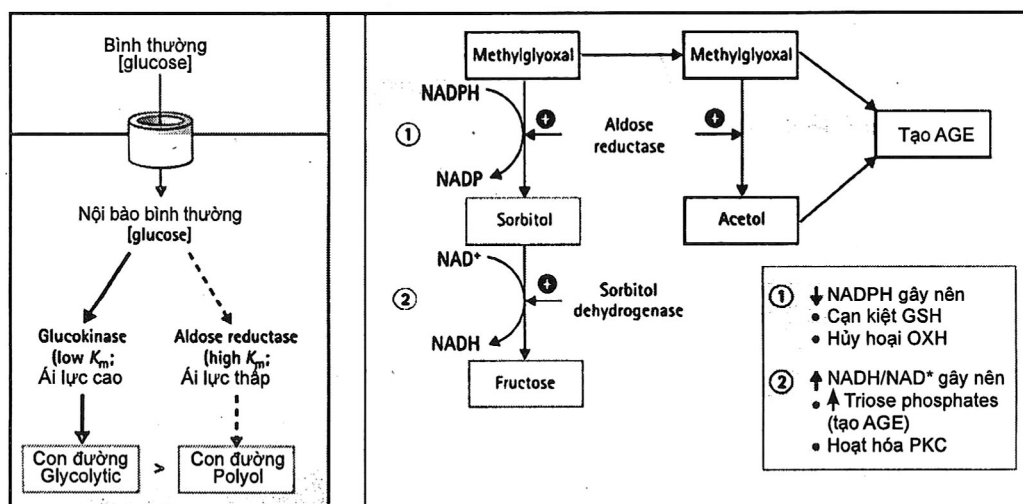


Hình 1. Cơ chế tăng tổn thương tế bào do AGEs + RAGE trong tế bào nội mạc và đại thực bào [8]

Hoạt hóa đường chuyển hóa polyol.

Khi tăng glucose ở khoảng ngoài tế bào, đường chuyển hóa glucose thứ hai cũng được hoạt hóa. Aldose reductase chuyển glucose thành sorbitol và tích lũy chúng. Sorbitol quá nhiều sẽ làm phồng (swelling) và tổn thương tổ chức. Tăng glucose mạn tính làm tăng biến đổi glucose qua chu trình chuyển

hóa của nó, và cũng làm thay đổi tỉ số NADH/NADPH và làm giảm nồng độ glutathione khử. Tăng sorbitol đi kèm với những giọt myoinositol trong tế bào, có vai trò dẫn truyền (transduction) tín hiệu trong tế bào và điều hòa hoạt tính Na⁺/K⁺ATPase.



Hình 2. Con đường polyol

Trái. Đường chuyển hóa không hoạt hóa bình thường, nhưng sẽ trở nên hoạt hóa khi nồng độ glucose trong tế bào tăng lên.

Phải. Hậu quả của glucose tăng chuyển

hóa theo đường polyol, chuyển glucose để tạo glucose glycats mạnh (methylglyoxal, acetol và triose phosphates) làm tăng tổn thương do oxy hóa và tăng hoạt hóa PKC. GSH, reduced

glutathione, NAD, nicotinamide adenine dinucleotide [8].

Stress oxy hóa

Tăng glucose máu hoạt hóa cyclooxygenase, tự oxy hóa glucose, rối loạn chức năng các ion kim loại có hóa trị hai. Các gốc tự do được hình thành trong quá trình tự oxy hóa glucose gây nên oxy hóa lipid và AGE, hoạt hóa đường chuyển hóa diacylglycerol-protein kinase, và tăng tổng hợp thromboxane.

Hoạt hóa các gốc tự do cũng tham gia vào tăng tính thấm nội mạc và làm tăng sản xuất các sản phẩm cuối của glycate thứ phát.

ROS làm tăng peroxyl hóa lipid trong màng tế bào, hoạt hóa oxy hóa lipid, gây nhiễm độc nội mạc. Ở bệnh nhân ĐTĐ tăng nồng độ các peroxydes lipid, là nguyên nhân cơ vi mạch, đặc biệt trong tim. Các gốc tự do có thể hoạt hóa các yếu tố phát triển và giải phóng các hạt, các hạt này có vai trò trong kết dính tiểu cầu và lymphocytes với nội mạc. Chúng cũng có thể kích thích macrophages giải phóng các cytokines gây tổn thương tế bào nội mạc. Rất nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh ROS có thể gây nên chết tế bào theo chương trình.

Rối loạn chuyển hóa Proteoglycans

Trong quá trình phát triển bệnh mạch máu do ĐTĐ, những rối loạn chuyển hóa proteoglycans có vai trò quan trọng. Glycosaminoglycans (GAG) là một phần chính trong cơ chế bệnh sinh bệnh thận do ĐTĐ. Proteoglycans là những thành phần phân tử lớn của matrix ngoài tế bào, chúng gồm lõi protein gắn hóa trị hai với các chuỗi glycosaminoglycan giai đoạn cao của quá trình phân chia. Tăng glucose máu làm rối loạn chuyển hóa của proteoglycan như heparan sulfate. Thiếu heparan sulfate (HS) đưa đến xơ tiểu cầu thận và làm tăng nhanh những thay đổi do xơ trong vi mạch. Thiếu GAG làm tăng sinh tế bào cơ trơn.

Sự phát triển các biến chứng mạn tính do ĐTĐ.

Hoạt hóa quá trình glycat hóa protein không enzyme đưa đến glycat hóa màng nền, collagen, các protein huyết thanh, DNA vận vận. Glycat hóa các

protein trong ty thể (mitochondria) có thể là một phần để giải thích hiện tượng “trí nhớ chuyển hóa”. Ty thể bị glycat hóa sẽ sản xuất quá mức các gốc tự do theo các đường khác nhau từ các nồng độ glucose, có thể gây nên tổn thương DNA của ty thể (mtDNA), điều đó sẽ làm xấu hơn tình trạng của ty thể và sản xuất ROS nhiều hơn, càng gây tổn thương tế bào và hoạt hóa kéo dài quá trình bệnh lý, gây nên những biến chứng mạn tính của bệnh ĐTĐ [6]. Stress oxy hóa có thể làm thay đổi bậc lộ các protein trong ty thể.

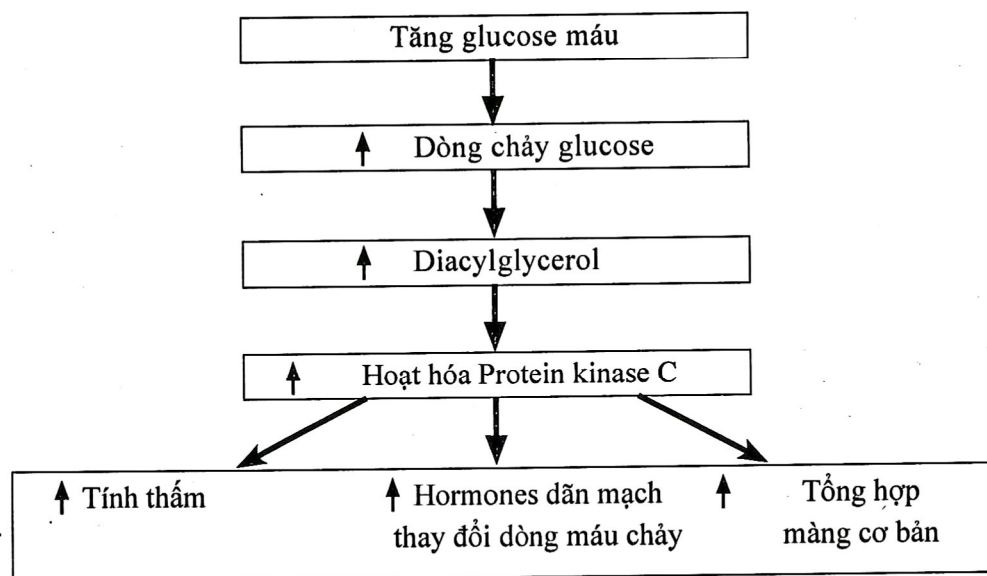
Các sản phẩm cuối bậc cao của glycat hóa (AGE) tích lũy trong thành vi mạch (vessel wall) từ khi bệnh ĐTĐ mới bắt đầu, và đây là nguyên nhân gây nên tổn thương tại các vi mạch này. Rối loạn chức năng nội mạc có vai trò quan trọng trong giai đoạn sớm tổn thương mạch máu [7], [8]. Biến chứng mạch máu ảnh hưởng cả hai phần chính của thành mạch (nội mạc và trung mạc) cả về cấu trúc và chức năng.

Tăng cường chuyển hóa glucose qua đường polyol

Tăng hoạt tính đường chuyển hóa polyol có vị trí chính ở võng mạc, đồng tử (pupil), thần kinh ngoại vi và tiểu cầu thận, nghĩa là những vùng mà vận chuyển glucose phụ thuộc insulin. Tích trữ sorbitol kích hoạt chuỗi các phản ứng đưa đến giảm hoạt tính Na/K ATPase, đôi khi đó là nguyên nhân gây nên rối loạn cấu trúc và chức năng các cơ quan.

Hoạt hóa protein kinase

Trong các tế bào sự bậc lộ aldose reductase thấp hoặc không có, tăng glucose máu làm tăng sản xuất diacyloglycerol, nó làm tăng hoạt tính protein kinase C. Hoạt hóa mạnh protein kinase C đưa đến các rối loạn cấu trúc và chức năng trong tế bào. Tăng glucose máu cũng có thể có tác dụng đối nghịch đối với protein kinase C trong những typ tế bào khác nhau. Ví dụ, tế bào pericyte võng mạc, các tế bào này bậc lộ cao aldoreductase trong tình trạng tăng glucose máu bắt đầu atrophy, là nguyên nhân gây nên tình trạng phình vi mạch, mất khác, các tế bào nội mạc, vì không có enzyme trong suốt quá trình tăng sinh đưa đến bít tắc lòng mạch [7].



Hình 3. Hoạt hóa protein kinase C bằng tổng hợp de novo diacylglycerol do tăng đường huyết [8]

Tăng stress oxy hóa

Có bằng chứng chắc chắn về liên kết sản xuất quá nhiều ROS do tăng glucose máu với tăng mức độ stress oxy hóa ở BN ĐTĐ. Tổn thương của MAP-kinase do tình trạng tăng glucose máu có thể là một trong những yếu tố chịu trách nhiệm. Mitogen-activated kinase (MAP, MAPK) là nhóm của protein serine threonine kinase, nó có vai trò điều hòa đáp ứng với kích thích bên ngoài đến tế bào. Trong tế bào nội mạc, sản xuất nhiều ROS ổn định trong thời gian dài sau khi nồng độ glucose đã trở lại bình thường, đi cùng hiện tượng này là kéo dài hoạt hóa protein-kinase C- β (PKC- β). Quá trình này ảnh hưởng đến sự bộc lộ gene như phân chia, biệt hóa, di chuyển, chết tế bào theo chương trình.

Trong tình trạng rối loạn dung nạp glucose, sản xuất quá mức yếu tố ức chế nội sinh của nitric oxide synthase của mạch máu (ADMA- asymmetric dimethylarginine) có thể xảy ra. Một trong những nguyên nhân ADMA tăng cũng có thể do ức chế enzyme thoái giáng nó : dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH). Enzyme này bị bất hoạt bởi stress oxy hóa. Nitric oxyde (NO) có vai trò quan trọng trong duy trì vascular homostasis. Giảm sinh khả dụng sinh học của nó có thể là nguyên nhân hoặc là do thiếu insulin, hoặc do thiếu

nhạy cảm insulin đưa đến rối loạn cấu trúc và chức năng của mạch máu.

Tăng glucose máu cũng đưa đến sản xuất một số tác nhân gây co mạch như endothelin-1, thông qua các receptor đặc hiệu của nó gây nên co các tế bào cơ trơn trong thành mạch máu.

Những thay đổi phân tử trong thành mạch của vi tuần hoàn xảy ra khi nồng độ glucose cao hơn mức sinh lý bình thường, một mặt sẽ gây nên những rối loạn về chức năng, một mặt tham gia vào “hiện tượng trí nhớ chuyển hóa”. Tăng glucose máu gây tổn thương trực tiếp DNA sẽ duy trì những biến đổi cấu trúc phân tử trong tế bào trong thời gian dài vài năm.

Các protein của ty thể bị glycat hóa trong khi tăng đường huyết sẽ làm tăng sản xuất anion peroxide, trong trường hợp như vậy, ngay cả khi glucose trở lại bình thường, ty thể đã bị glycat hóa vẫn duy trì sản xuất anion peroxyde, chính vì vậy sẽ hoạt hóa một số đường chuyển hóa tham gia vào quá trình phát triển các biến chứng mạn tính do bệnh ĐTĐ, vì vậy, tăng glucose máu kéo dài muộn trước khi chẩn đoán bệnh ĐTĐ có thể rất sớm giải phóng các chỉ dấu (mark) vào trong tế bào hệ thống tuần hoàn và các cơ quan đích, tham gia phát triển các biến chứng trong tương lai.

Nếu như vậy, sẽ giải thích một thực tế là biến chứng mạn tính bệnh ĐTĐ có thể xuất hiện ngay ở những BN được kiểm soát chuyển hóa tốt trước đó. Hiện nay, người ta hiểu rằng, để đề phòng

biến chứng một mặt phải duy trì kiểm soát tốt chuyển hóa, mặt khác duy trì điều trị có hiệu quả từ rất sớm khi lần đầu tiên được chẩn đoán./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–389.
2. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563–2569.
3. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 582–586.
4. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes* 2010; 59: 249–255.
5. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 285–293.
6. De Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC et al.; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1867–1873.
7. Kowluru RA, Zhong Q, Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes. *Exp Eye Res* 2010; 90: 617–623.
8. Tetsuya Taguchi and Michael Brownlee. Textbook of diabetes 2005. Chapter 47.1-17.