

Biến đổi sinh lý và bệnh lý của biến dưỡng carbohydrate trong thai kỳ

Trương Ngọc Diễm Trinh¹, Đỗ Thị Ngọc Mỹ²

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

¹ Giảng viên Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: bsdiemtrinh.noitrusan@gmail.com

² Giảng viên Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: ngocmy@ump.edu.vn

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày phân loại đái tháo đường
2. Trình bày biến đổi chuyển hóa carbohydrate trong giai đoạn đầu thai kỳ
3. Trình bày biến đổi chuyển hóa carbohydrate trong giai đoạn sau thai kỳ

Đái tháo đường thai kỳ (Gestational Diabetes Melitus - GDM) là tình trạng rối loạn dung nạp đường xuất hiện lần đầu hoặc được chẩn đoán lần đầu trong thai kỳ.

Tần suất của GDM là 0.15-15% thay đổi tùy vào tỉ lệ hiện mắc đái tháo đường type 2, tỉ lệ rối loạn dung nạp đường và tỉ lệ béo phì trong cộng đồng.

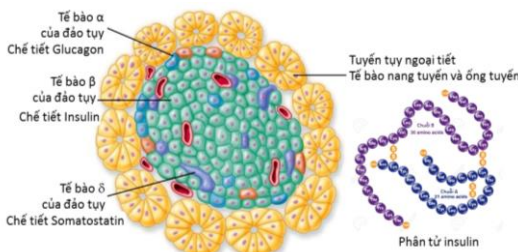
INSULIN

Insulin là một hormone có vai trò quan trọng trong chuyển hóa carbohydrate, bị biến đổi mạnh trong thai kỳ.

Insulin là một hormone polypeptide với 51 amino acid, gồm 2 chuỗi A và B gắn kết với nhau bằng cầu nối disulfide. Insulin được tiết ra từ tế bào β của đảo tụy. Thụ thể của insulin là một glycoprotein xuyên màng với khoảng 300000 phân tử.

Insulin giữ nhiều vai trò về chuyển hóa như tăng tích trữ glucose, các acid béo, amino acid, ion K^+ ở tế bào. Bình thường, insulin đóng một vai trò quan trọng trong kiểm soát đường huyết, giúp đưa glucose vào trong tế bào. Insulin thúc đẩy việc giải phóng lipase từ tế bào nội mạch, giúp ly giải triglycerides trong máu thành acid béo tự do, sau đó giúp đưa các acid béo tự do này đến các tế bào mỡ.

Trong thai kỳ, nói đến insulin gần như đồng nghĩa với nói đến chuyển hóa carbohydrate. Vai trò chủ đạo của insulin trong đái tháo đường thai kỳ là ở chuyển hóa glucose và lipid.



Hình 1a: (phải) Đảo Langerhans

Đảo tụy Langerhans được cấu tạo từ các tế bào β (xanh) có nhiệm vụ sản xuất insulin, và các tế bào α (cam) có nhiệm vụ sản xuất glucagon. Trong thai kỳ bình thường có sự tăng sinh của tế bào beta để đảm nhận hoạt động tăng cường sản xuất insulin.

Hình 1b: (trái) Phân tử Insulin

Insulin là một hormone polypeptide với 51 amino acid, gồm 2 chuỗi A và B gắn kết với nhau bằng cầu nối disulfide. Insulin được tiết ra từ tế bào β của đảo tụy. Trong thai kỳ, nói đến insulin gần như đồng nghĩa với nói đến chuyển hóa carbohydrate.

Nguồn: wonderwhizkids.com và previews.123rf.com

THAI KỲ CÓ BẢN CHẤT NHƯ MỘT TÁC NHÂN SINH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đến nay, cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường thai kỳ vẫn chưa được biết rõ nhưng có đặc điểm nổi bật là tình trạng sản xuất insulin không đủ nhu cầu cơ thể.

Khiếm khuyết này là do sự phối hợp giữa hiện tượng **đề kháng** insulin và giảm sản xuất insulin.

Thai kỳ là một tác nhân sinh đái tháo đường.

Thai kỳ đi kèm những biến đổi về nội tiết ảnh hưởng trực tiếp đến hấp thu carbohydrate.

Estrogen và progesterone

Trong **giai đoạn sớm** của thai kỳ, có **hiện tượng tăng nhạy** với insulin.

Hiện tượng này có thể liên quan đến các biến động về steroids sinh dục.

Trong **giai đoạn sớm**, estrogen và progesterone đều **tăng cao** và ảnh hưởng cân bằng nhau **lên insulin**, trong đó **progesterone** gây **đề kháng insulin** còn **estrogen** là **yếu tố bảo vệ**.

Trong giai đoạn đầu thai kỳ, khi nồng độ của hai hormone này còn thấp, estrogen có thể vượt trội hơn làm tăng sự nhạy cảm insulin ở thai phụ.

Thêm vào đó, có hiện tượng thiếu hụt chất gián tiếp ở mẹ do nôn ói, sự tiêu thụ chất của bào thai.

Vì tất cả những lí do kể trên, vào đầu thai kỳ, nhu cầu insulin của thai phụ sụt giảm. Tuy nhiên, cơ chế chính xác vẫn chưa được biết rõ. Ngay cả những thai phụ dung nạp đường bình thường cũng có những thay đổi rõ rệt trên tất cả mọi phương diện của quá trình chuyển hoá đường ngay từ tam cá nguyệt đầu tiên.

human Placental Lactogen (hPL) và các hormone từ mẹ

Trong **giai đoạn sau** của thai kỳ, có **hiện tượng đề kháng** với insulin.

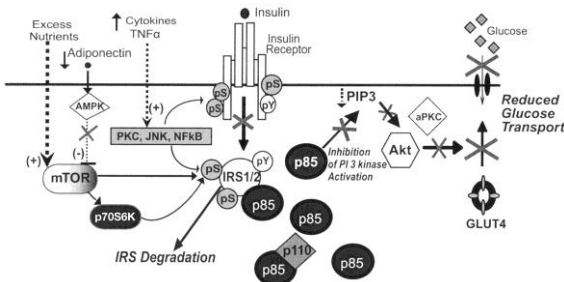
Hiện tượng này liên quan đến các **hormone có nguồn gốc** **lá nhau và các hormone khác** có nguồn gốc từ mẹ.

Ngược lại, trong **giai đoạn sau** của thai kỳ có sự **giảm nhạy** cảm với insulin ở ngoại biên. Sự nhạy cảm với insulin có thể giảm từ 33-78% trong giai đoạn muộn của thai kỳ.

Nguyên nhân của hiện tượng này là do các hormone sản xuất **từ bánh nhau** và từ cơ thể mẹ trong đó nổi bật nhất là human placental lactogen (**hPL**). Ngoài ra, còn có thể kể

đến sự tham gia của các hormone khác như progesterone, estrogen, cortisol và prolactin.

Các hormone này gây **giảm phosphoryl hoá IRS-1** (Insulin Receptor Substrate-1) và **gây đề kháng insulin**.

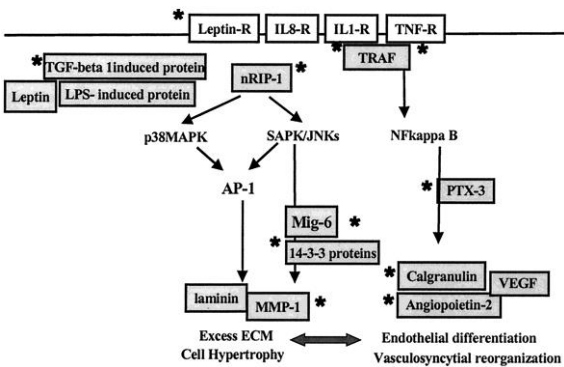


Hình 2: Tóm tắt cơ chế đề kháng Insulin tại mô cơ ở thai phụ có GDM. Hiện tượng phosphoryl hóa IRS, thông qua dòng thác phản ứng sau đó có vai trò quan trọng trong vận chuyển glucose xuyên màng. Bất thường phosphoryl hóa IRS được xem là yếu tố trung tâm trong cơ chế của đề kháng insulin.

Nguồn: Linda Barbour. Diabetes Care 2007 Jul; 30(Supplement 2): S112-S119. (ADA).

Những bằng chứng gần đây về hiện tượng đề kháng insulin tập trung vào vai trò của những yếu tố điều hoà khác như leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) và resistin. Trong đó, yếu tố tiền viêm là TNF- α được cho là yếu tố dự báo độc lập mạnh cho hiện tượng đề kháng insulin trong thai kỳ.

Bản thân thai kỳ là một tình trạng viêm ở mức độ thấp. Ở những người **béo phì, tình trạng viêm này gia tăng** hơn bởi vì có sự gia tăng thâm nhập macrophage vào cả mô mỡ và bánh nhau. Hiện tượng viêm gia tăng kéo theo sự gia tăng các yếu tố của quá trình viêm như CRP và IL6. Các yếu tố này làm **tăng tình trạng đề kháng insulin** ở những thai phụ béo phì bởi vì nó ảnh hưởng lên các dòng thác phản ứng sau khi insulin gắn vào receptor.



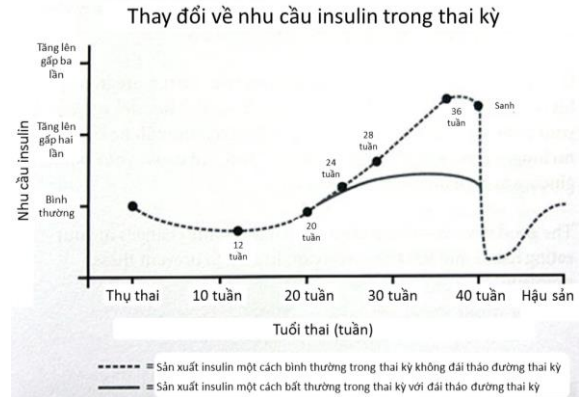
Hình 3: TMô hình các con đường viêm thấy được trong GDM. Một số gene của nhau tham gia vào cơ chế của GDM. Khảo sát gene gợi ý rằng các biến đổi trong biểu hiện gene diễn ra thông qua kích thích TNF- α , IL, và leptin. Stress kinases (SAPK/JNK) và NF- κ B là các yếu tố kết nối chủ lực của viêm với đề kháng insulin và đái tháo đường.

Nguồn: Tatiana Raedelli. Diabetes 2003 Dec; 52(12): 2951-2958. (ADA).

Để đáp ứng lại với tình trạng đề kháng insulin, tuyến tụy tăng sinh để sản xuất insulin bù trừ.

Trong hầu hết thai phụ, sản xuất insulin tăng dần theo tuổi thai và đến cuối thai kỳ sẽ tăng gấp 2-3 lần so với người không tăng thai để đáp ứng đủ nhu cầu về insulin.

Nhưng với những thai phụ có khiếm khuyết tế bào β đảo tụy, sự sản xuất insulin bị thiếu hụt dẫn đến đường huyết sẽ tăng cao gây đái tháo đường thai kỳ.

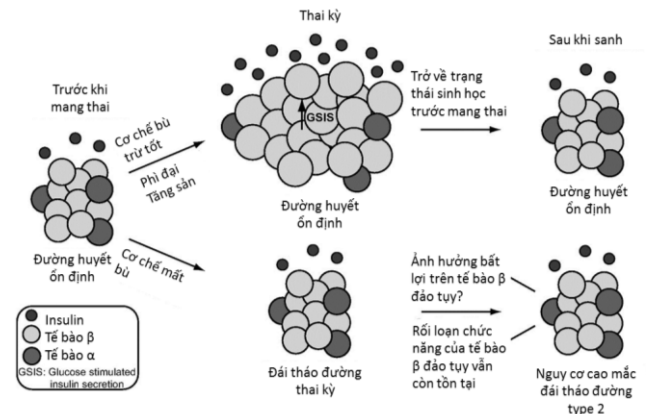


Hình 4: Thay đổi về nhu cầu Insulin trong thai kỳ bình thường và trong thai kỳ có GDM.

Ghi nhận có sự thiếu hụt Insulin so với nhu cầu khi có GDM, bắt đầu xảy ra trong nửa sau thai kỳ, tức từ sau tuần thứ 24.

Nguồn: 4.bp.blogspot.com

Có ý kiến cho rằng thai kỳ làm lộ ra tình trạng rối loạn dung nạp đường ở những người có khiếm khuyết tế bào β đảo tụy - đây cũng là những đối tượng có nguy cơ mắc đái tháo đường sau này.



Hình 4: Bất dung nạp đường trong thai kỳ

Trong thai kỳ bình thường, các tế bào β đảo tụy sẽ có đáp ứng bù trừ với việc gia tăng hoạt động của glucagon. Việc bù trừ này được thực hiện chủ yếu bằng các biến đổi của tế bào β đảo tụy như tăng sinh, phì đại và gia tăng chất bài tiết insulin (Glucose-Stimulated Insulin Secretion) (GSIS). Các thay đổi của tế bào β đảo tụy thường là thoáng qua. Sau sanh, các biến đổi sẽ mất đi và trở về trạng thái như trước khi có thai. Các biến đổi ở tế bào α còn chưa được hiểu rõ. Do sự chưa biết rõ này, các cơ chế sâu xa của việc bất dung nạp glucose chỉ xuất hiện ở một số thai phụ mà không phải ở mọi thai phụ cũng chưa được hiểu rõ. Một cách tổng quát, sản phụ, sản phụ nhanh chóng đạt được trạng thái bình thường về đường huyết sau sanh, tuy nhiên các thai phụ với bất dung nạp đường có nguy cơ trở thành người mắc đái tháo đường type 2 sau này. Hiện nay, người ta vẫn chưa hiểu thấu đáo được các hiệu quả bất lợi của việc biến đổi các tế bào β trong thai kỳ, và đái tháo đường type 2 sau này có thực sự là sự tiếp nối của rối loạn chức năng tế bào β đảo tụy hay là do các yếu tố nguyên nhân khác.

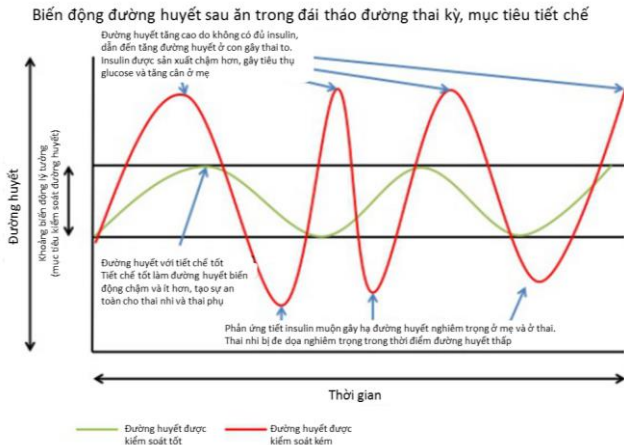
Nhánh trên cho thấy các thay đổi ở người không có GDM.

Nhánh dưới cho thấy sự khác biệt xảy ra ở người có GDM.

Nguồn: ajpendo.physiology.org

Đề kháng insulin ảnh hưởng lớn cho mẹ và thai. Bệnh suất và tử suất thai nhi và sơ sinh tăng cao khi có bất dung nạp glucose.

Biểu đồ biến động đường huyết ở thai phụ có đề kháng insulin là những đỉnh cao đường huyết lẫn với các hõm thấp của đường huyết. Sau ăn, do tình trạng kháng insulin nên đường huyết tăng cao vọt. Người mẹ phải sản xuất insulin để điều chỉnh lại sự tăng quá cao của glycemia. Hiệu quả của điều chỉnh này diễn ra khá chậm chạp, hệ quả của kháng insulin.



Hình 5: Biến động đường huyết ở người có đái tháo đường thai kỳ
Biểu đồ biến động đường huyết ở thai phụ có đề kháng insulin (đường đỏ) là các đỉnh cao đường huyết lẫn với các hõm thấp của đường huyết. Biên độ biến động càng lớn, hõm càng sâu, thai nhi càng bị đe dọa. Mục tiêu của kiểm soát đường huyết là giảm thấp biên độ của biến động đường huyết (đường xanh).
Nguồn: jpowellnutrition.co.uk

Do glucose từ mẹ qua thai nhi bằng cơ chế khuếch tán, nên tình trạng tăng glucose ở mẹ làm cho đường huyết của con tăng rất nhanh.

Trong khi đó, insulin của mẹ không thể qua nhau được. Đứa bé buộc phải tự điều chỉnh. Tình trạng tăng đường huyết trong máu thai nhi sẽ kích thích đảo tụy tăng sinh tế bào β làm tăng tiết insulin ở con.

Insulin ở con tiết ra có thể bị lệch pha với tăng đường huyết trong máu mẹ, thậm chí khi mẹ đang ở hõm đường huyết làm cho thai nhi ở trong tình trạng bất ổn về đường huyết.

Một mặt, thai phải cố gắng tiêu thụ một cách nhanh chóng một lượng đường quá lớn do sự khuếch tán ồ ạt glucose qua nhau, gây thai to... Một mặt khác, tình trạng insulin thai không đồng bộ với biến động đường huyết mẹ. Cả hai hiện tượng này làm tăng tỷ lệ bệnh suất và tử vong ở trẻ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ LÀ MỌI TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN BIẾN DƯỠNG ĐƯỜNG XẢY RA KHI MANG THAI

Theo ADA, trong thai kỳ, mọi rối loạn biến dưỡng đường đều được gọi là đái tháo đường thai kỳ.

Hiệp hội Đái tháo đường Hoa kỳ (American Diabetes Association) (ADA) phân biệt 3 dạng rối loạn dung nạp đường:

1. Đái tháo đường type 1: là loại đái tháo đường phụ thuộc insulin, thường xuất hiện sớm ở người trẻ tuổi. Bệnh này do các tế bào β đảo tụy không đáp ứng với mọi kích thích sinh insulin, do đó trong huyết tương không có insulin. Đái tháo đường type 1 dễ bị biến chứng toan chuyển hóa. Nguyên nhân đái tháo đường type I thường là do di truyền, môi trường, viêm nhiễm nặng, hóa chất hay miễn dịch.
2. Đái tháo đường type 2: là loại đái tháo đường không phụ thuộc insulin, thường xuất hiện ở người trưởng thành. Nguyên nhân chủ yếu do tế bào đích không còn nhạy cảm với insulin, thường ít khi tiến tới nhiễm toan chuyển hóa.
3. Đái tháo đường thai kỳ: là tình trạng rối loạn về biến dưỡng đường xảy ra khi mang thai và sẽ trong phần lớn các trường hợp, sẽ trở về bình thường sau khi sanh khoảng 6 tuần.

Theo phân loại White, đái tháo đường thai kỳ được chia ra 2 loại: (A1) điều trị bằng tiết chế, và (A2) phải điều trị với insuline.

Một phân loại thông dụng khác là hệ thống của White về đái tháo đường, trong đó có đái tháo đường thai kỳ.

Bảng 1: Phân loại White. (A1) điều trị bằng tiết chế. (A2) phải điều trị với insuline.				
Loại	Tuổi khởi bệnh	Bệnh kéo dài	Bệnh lý mạch máu	Nhu cầu insulin
A1	Bất kỳ	Có thai	Không	Không
A2	Bất kỳ	Có thai	Không	Có
B	≥ 20	< 10	Không	Có
C	10-19 hoặc	10-19	Không	Có
D	< 10 hoặc	≥ 20	Bệnh võng mạc nhẹ	Có
F	Bất kỳ	Bất kỳ	Bệnh thận	Có
R	Bất kỳ	Bất kỳ	Võng mạc tăng sinh	Có
T	Bất kỳ	Bất kỳ	Ghép thận	Có
H	Bất kỳ	Bất kỳ	Bệnh mạch vành	Có

Phân loại này có ý nghĩa thực hành vì nó gợi ý hướng điều trị là với thuốc hay không thuốc.