

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA DỰ TRỮ SẮT TRONG CƠ THỂ VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

BSNT. Trần Thị Thanh Thảo

Đại học Y Dược TPHCM

TỔNG QUAN

Đái tháo đường thai kỳ là tình trạng đái tháo đường do thai kỳ gây ra liên quan đến sự đề kháng insulin ngoại vi tăng cao mà không được bù trừ tốt.

Đái tháo đường thai kỳ là một trong những rối loạn phổ biến nhất khi mang thai. Theo báo cáo mới nhất của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) tỷ lệ lưu hành của đái tháo đường thai kỳ đã tăng lên và ảnh hưởng đến 15 – 20% tổng số thai kỳ, con số này là 20,9% vào năm 2017 tại Việt Nam. Vấn đề quan trọng nhất của đái tháo đường thai kỳ là khả năng gây ra các kết cục bất lợi cho cả mẹ và con.

Cùng với sự phát triển của khoa học cũng như các hiểu biết nhiều hơn về đái tháo đường thai kỳ, đã có rất nhiều nghiên cứu tìm kiếm các yếu tố nguy cơ, chiến lược tầm soát sớm, dự phòng đái tháo đường thai kỳ. Trong đó có các nghiên cứu đề cập đến sự liên quan giữa dự trữ sắt trong cơ thể và đái tháo đường thai kỳ.

Thiếu máu thiếu sắt trong thai kỳ đã được chứng minh là có liên quan đến nhiều kết cục sản khoa bất lợi cho cả mẹ và con như: suy thai, nhẹ cân, sinh non, nhiễm trùng. Theo khuyến cáo năm 2016 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), và Bộ Y tế Việt Nam, phụ nữ mang thai cần bổ sung từ 30 – 60 mg sắt nguyên tố mỗi ngày trong suốt thai kỳ. Tuy nhiên, không phải mọi nơi trên thế giới đều đồng thuận với việc bổ sung sắt như trên, khi những bằng chứng gần đây cho thấy không có sự chắc chắn về kết cục có lợi khi bổ sung sắt thường quy trong thai kỳ.

Vậy sắt và đái tháo đường thai kỳ có mối liên quan như thế nào, và việc bổ sung sắt thường quy trong thai kỳ bất kể dự trữ sắt có thật sự không đem đến nguy cơ?

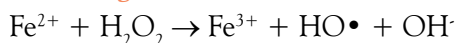
SẮT – STRESS OXY HÓA

Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng với biểu hiện ưu thế của chất oxy hóa so với chất chống oxy hóa trong cơ thể. Sự rối loạn trạng thái oxy hóa – khử bình thường của các tế bào có thể gây ra tác dụng độc hại thông qua việc sản xuất các peroxid, các gốc tự do gây hại – gây tổn thương cho tất cả các thành phần của tế bào, bao gồm protein, lipid và DNA. Stress oxy hóa làm cho các tế bào khỏe mạnh của cơ thể mất cấu trúc và chức năng của chúng bằng cách tấn công chúng. Tổn thương DNA, protein và các đại phân tử khác do quá trình oxy hóa có liên quan đến sinh bệnh học của nhiều loại bệnh, trong đó có đái tháo đường thai kỳ^[4].

Ngày nay, nhiều bằng chứng cho thấy vai trò của stress oxy hóa trong sinh bệnh học của cả bệnh đái tháo đường loại 1 và loại 2. Sự hình thành gốc tự do trong bệnh đái tháo đường bằng cách oxy hóa glucose và tăng peroxid hóa lipid dẫn đến tổn thương enzyme, cấu trúc tế bào và cũng làm tăng đề kháng insulin.

Thế kỷ 19, H.J.H Fenton phát hiện ra rằng sắt và hydroxyperoxid xúc tác cho quá trình oxy hóa acid tartanic và phản ứng Fenton ra đời góp phần giải thích cơ chế trong trạng thái mất cân bằng phản ứng oxy hóa – khử, sự tạo lập các gốc tự do.

Phản ứng Fenton:



Peroxy hóa Lipid

Là quá trình các gốc tự do “đánh cắp” điện tử từ phân tử lipid của màng tế bào, hậu quả là tế bào bị phá hủy. Gốc OH tự do có thể oxy hóa các phân tử lipid màng tế bào và lipoprotein lipid để tạo thành LOOH. Và Fe^{2+} được cho rằng cần thiết để khởi tạo quá trình peroxy hóa lipid hoặc 1 số phức Fe^{4+} hoặc Fe^{5+} được hình thành để bắt đầu quá trình này^[7].

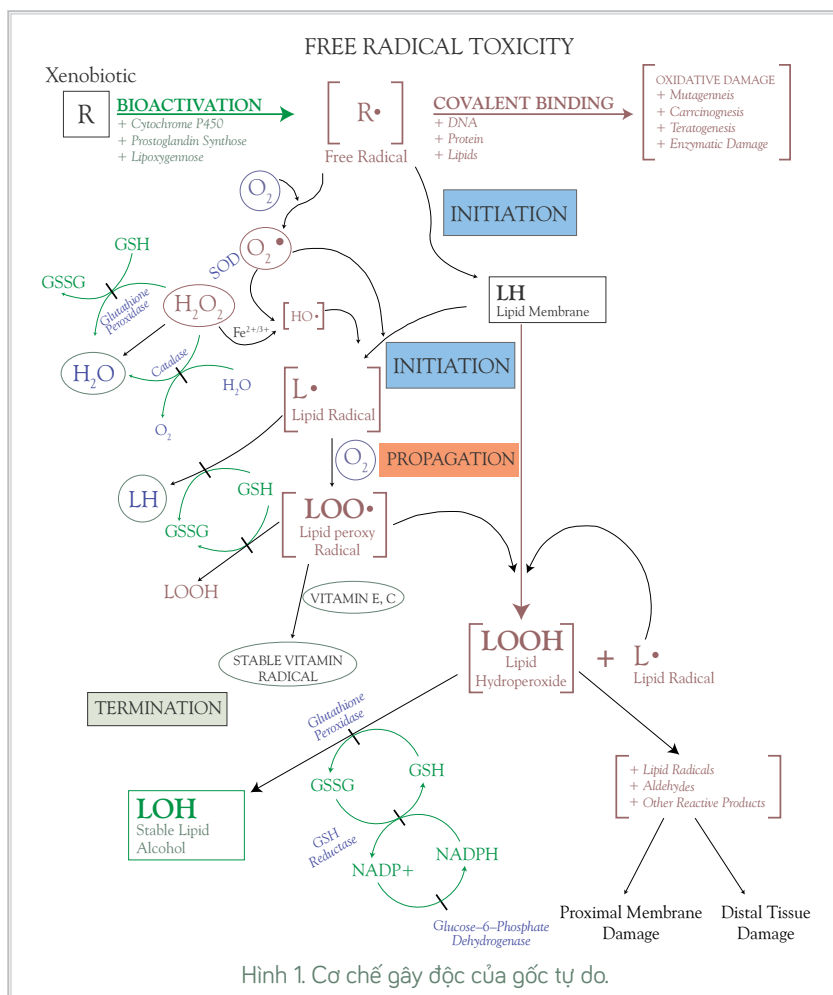
Quá trình peroxy hóa lipid xảy ra theo cơ chế phản ứng dây chuyền các gốc tự do, sản phẩm của quá trình này là các aldehyde phản ứng như: MDA (Malondialdehyde), TBARS (Thiobarbituric acid reactive). Nếu không kết thúc kịp thời, sẽ gây ra tổn thương màng tế bào.

Tổng hợp một số nghiên cứu thử nghiệm lâm

sàng ngẫu nhiên, ủng hộ giả thuyết rằng: bổ sung sắt liều cao (>60 mg/ngày) có thể tạo ra quá trình peroxy hóa lipid trong ống nghiệm và trên động vật. Bổ sung Fe Nitrilotriacetate (Fe-NTA) trong phúc mạc (9 mg/kg) sẽ làm tăng đáng kể nồng độ MDA của gan, thận từ 1,5 – 3 lần ở chuột và thỏ.

SẮT – TỔN THƯƠNG DNA

Phần lớn tổn thương DNA qua trung gian hydrogen peroxide có thể do sự tạo thành các gốc hydroxyl được xúc tác bởi sắt. Các gốc hydroxyl có thể tấn công cả base (pyrimidine và purine) và phân tử đường trong cấu trúc của DNA. Phản ứng Fenton được cho là một trong những yếu tố gây ra tổn thương oxy hóa nội bào cũng như phá hủy DNA. Thông qua những phản ứng trong ống nghiệm, người ta tìm ra các sản phẩm thu được cuối cùng của tiến



Hình 1. Cơ chế gây độc của gốc tự do.

trình oxy hóa và phá hủy DNA: 7,8-dihydro-8-oxo-2-deoxyguanosine (8-OH-dG) và base liên quan của nó (8-oxo-guanine). Nhận thấy, ở mô có DNA tổn thương, nồng độ các chất này tăng có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu thực hiện trên chuột, nhóm được bổ sung sắt đường uống (300 mg/kg – dạng sắt sulfat trong 12 tháng) tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ các chất trên ở tế bào gan chuột so với nhóm không bổ sung sắt^[7].

SẮT – ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Sự xuất hiện của bệnh đái tháo đường thai kỳ là một quá trình phức tạp, bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Tuy nhiên, yếu tố cụ thể tham gia vào quá trình sinh lý bệnh của đái tháo đường thai kỳ và nguyên lý cơ chế phân tử vẫn chưa được hiểu biết thấu đáo ở thời điểm hiện tại.

Tế bào beta đảo tụy dễ bị stress oxy hóa. Quá trình stress oxy hóa và tổn thương DNA có thể là con đường trung gian của mối quan hệ giữa dự trữ sắt và đái tháo đường thai kỳ^[5].

Có nhiều marker được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa sắt và đái tháo đường thai kỳ: Fe huyết thanh, ferritin huyết thanh, hepcidin, transferrin... Trong đó ferritin là chất được sử dụng nhiều hơn cả, cũng như là chất phản ánh gần đúng nhất về tình trạng dự trữ sắt trong cơ thể.

Ferritin tăng cao thường được sử dụng như dấu hiệu của quá tải sắt và stress oxy hóa gây ra do quá tải sắt có thể trực tiếp phá hủy tế bào beta đảo tụy, gây thiếu hụt insulin, tăng đường huyết. Quá trình peroxy hóa lipid do tăng sắt dự trữ sẽ làm giảm việc sử dụng đường trong các mô cơ, tăng tạo glucoseogenesis và gây đề kháng insulin.

Năm 2020, Yan Feng và cộng sự nhận thấy rằng: khi so sánh nồng độ các hormone có thể làm tăng đường huyết (stress hormone): epinephrine, norepinephrine, cortisol và các marker stress oxy hóa: MDA, GSH (Glutathione) ở hai nhóm thai phụ:

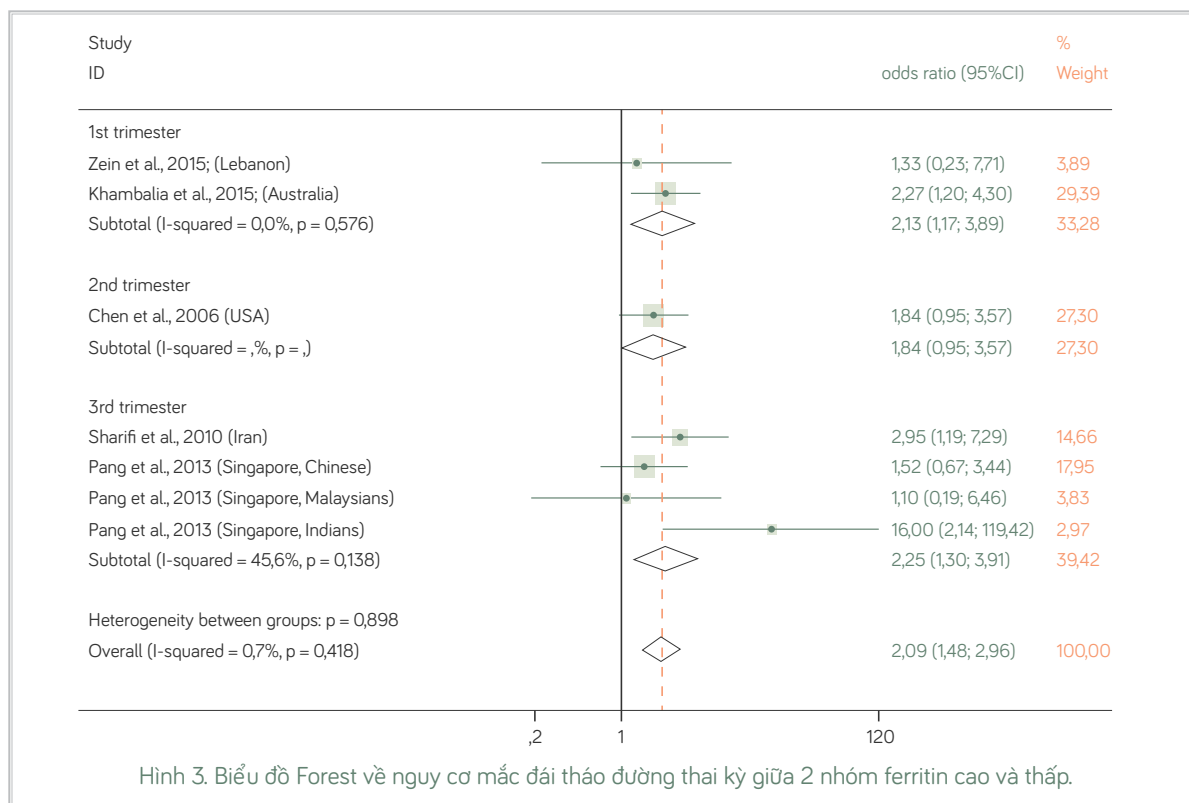
– Nồng độ MDA ở 2 nhóm có và không có đái tháo đường thai kỳ lần lượt là: $10,3 \pm 3,1$ và $8,4 \pm 2,8$ (umol/L), $p < 0,01$.

– HOMA-IR (homeostasis model insulin resistance index) ở nhóm có đái tháo đường thai kỳ: $2,6 \pm 0,5$, nhóm không có đái tháo đường thai kỳ: $2,1 \pm 0,2$, $p < 0,01$.

– Hồi quy tuyến tính được sử dụng để phân tích mối quan hệ giữa chỉ số sắt và stress oxy hóa; sau khi hiệu chỉnh BMI, kết quả cho thấy ferritin tương quan thuận với MDA và HOMA-IR trong nhóm có đái tháo đường thai kỳ ($p < 0,05$)^[2].

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa tăng ferritin huyết thanh và sự phát triển của đái tháo đường thai kỳ. Năm 2018, theo Zhiguo Wang và cộng sự, có sự tương quan thuận giữa nồng độ ferritin huyết thanh > 70 ng/ml và đái tháo đường thai kỳ cũng như kết cục thai to ($r = 0,461$, $P = 0,002$)^[6]. Năm 2017, nghiên cứu bệnh chứng của tác giả Cinthya C Das và cộng sự cũng chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ trung bình ferritin huyết thanh ở nhóm sản phụ có đái tháo đường thai kỳ (55,06 ng/ml) và nhóm không có đái tháo đường thai kỳ (31,26 ng/ml) ($p < 0,001$).

Mới đây, Yan Cheng và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tiền cứu về mối liên quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ, quan sát trên 851 thai phụ tại Bệnh viện Sản phụ khoa, Đại học Fudan, Thượng Hải, Trung Quốc, công bố trên European Journal of Clinical Nutrition vào tháng 1 năm 2020, những người tham gia có nồng độ ferritin huyết thanh trung bình là $65,67 \mu\text{g/L}$. Tỷ lệ lưu hành đái tháo đường thai kỳ trong mỗi tứ phân vị ferritin huyết thanh lần lượt là 9,4%, 14,6%, 18,8% và 19,3% ($P = 0,016$). OR cho đái tháo đường thai kỳ trong tứ phân vị ferritin từ 2 – 4 (Q2-4) lần lượt là 1,64 (KTC: 0,90 – 2,99), 2,23 (KTC: 1,26–3,96) và 2,31 (KTC: 1,30 – 4,10) so với Q1. Mối liên quan này vẫn tồn tại sau khi hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn.^[1]



Một nghiên cứu đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp của nhóm tác giả José C. Fernández-Cao, Tây Ban Nha (2016) (Hình 3).

Sau khi thực hiện phân tích tổng hợp với dữ liệu từ 11 nghiên cứu thỏa các tiêu chuẩn: có dữ liệu gốc từ các nghiên cứu quan sát (thuần tập, cắt ngang, bệnh chứng), người tham gia là những thai phụ ở mọi lứa tuổi và không mắc bệnh đái tháo đường bất kể loại trước mang thai cũng như không có tình trạng viêm nhiễm cấp tính ở thời điểm xét nghiệm. Kết quả cho thấy rằng nồng độ ferritin cao làm tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ. OR kết hợp của nguy cơ đái tháo đường thai kỳ là 2,09 (KTC 95%, 1,48 – 2,96)^[3].

KẾT LUẬN

- Dự trữ sắt trong cơ thể tăng, làm tăng nguy cơ xảy ra stress oxy hóa, tăng nguy cơ tổn thương các thành phần tế bào: protein, lipid, DNA.
- Tế bào beta đảo tụy dễ bị stress oxy hóa. Quá trình stress oxy hóa và tổn thương DNA có thể là con đường trung gian của mối quan hệ giữa dự trữ sắt và đái tháo đường thai kỳ.

- Ferritin là một protein lưu trữ sắt chính yếu, ước tính gián tiếp được nguồn dự trữ sắt trong cơ thể. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa tăng ferritin huyết thanh và sự phát triển của đái tháo đường thai kỳ.

- Sử dụng ngưỡng cắt của ferritin huyết thanh để gợi ý nguy cơ đái tháo đường thai kỳ và hướng dẫn cho việc bổ sung sắt trong thai kỳ còn cần nhiều nghiên cứu chuyên sâu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Cheng, Yan, Li, Tingting, He, Mulan, et al. (2020), "The association of elevated serum ferritin concentration in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective observational study", *European journal of clinical nutrition*, 74(5), pp. 741-748.
- Feng, Yan, Feng, Qi, Lv, Yuping, et al. (2020), "The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus", *Nutrition & Diabetes*, 10(1), pp. 1-6.
- Fernández-Cao, José C, Aranda, Nuria, Ribot, Blanca, Tous, Mònica, and Arijia, Victoria (2017), "Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis", *Maternal & child nutrition*, 13(4), p. e12400.
- Imam, Mustapha Umar, Zhang, Shenshen, Ma, Jifei, Wang, Hao, and Wang, Fudi (2017), "Antioxidants mediate both iron homeostasis and oxidative stress", *Nutrients*, 9(7), p. 671.
- Kataria, Yachana, Wu, Yanxin, Horskjær, Peter de Hemmer, Mandrup-Poulsen, Thomas, and Ellervik, Christina (2018), "Iron status and gestational diabetes—a meta-analysis", *Nutrients*, 10(5), p. 621.
- Wang, Zhiguo, Fan, Ha-bo, Yang, Wan-wei, et al. (2018), "Correlation between plasma ferritin level and gestational diabetes mellitus and its impact on fetal macrosomia", *Journal of diabetes investigation*, 9(6), pp. 1354-1359.
- Zhuang, Taifeng, Han, Huijun, and Yang, Zhenyu (2014), "Iron, oxidative stress and gestational diabetes", *Nutrients*, 6(9), pp. 3968-3980.