

BỆNH NÃO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Nguyễn Văn Vy Hậu¹, Nguyễn Hải Thủy², Nguyễn Đình Toàn²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đái tháo đường type 2 là một bệnh lý chuyển hóa phổ biến bởi sự gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới. Nó liên quan mật thiết với những biến cố tại tim, mắt thận và cũng như ở não. Một biến chứng muộn và thường xuyên bị lãng quên đó là biến chứng não “đái tháo đường” và biểu hiện là tình trạng suy giảm nhận thức và tiến đến sa sút trí tuệ. Hiện nay, bệnh não đái tháo đường là một biến chứng của đái tháo đường đã được chấp... Tuy nhiên cơ chế bệnh sinh phần lớn chưa được làm rõ, đặc biệt những điểm khác biệt trong rối loạn nhận thức ở đái tháo đường type 1 và đái tháo đường type 2. Sự gia tăng bệnh Alzheimer trong bệnh đái tháo đường type 2 liên quan đến tình trạng đề kháng insulin, tăng insulin máu, tăng glucose máu thường đi kèm với tình trạng tăng cholesterol máu, tăng huyết áp và béo phì. Trong khi suy giảm nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 lại liên quan đến tình trạng suy giảm insulin nội bào, giảm tín hiệu insulin tế bào não ảnh hưởng đến quá trình dinh dưỡng tế bào thần kinh, tốc độ dẫn truyền thần kinh, các stress oxy hóa và chết tế bào theo chương trình.

Từ khóa: Bệnh não đái tháo đường, đái tháo đường, đái tháo đường type 2

Summary

DIABETIC ENCEPHALOPATHY IN TYPE 2 DIABETES

Nguyen Van Vy Hau¹, Nguyen Hai Thuy², Nguyen Dinh Toan²

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy – Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

Type 2 diabetes is a common metabolic disease with a rising global prevalence. It is associated with slowly progressive end-organ damage in the eyes and kidneys, but also in the brain. The latter complication is often referred to as “diabetic encephalopathy” and is characterized by mild to moderate impairments in cognitive functioning. It is also associated with an increased risk of dementia. Diabetic encephalopathies are now accepted complications of diabetes. To date, its pathogenetic mechanisms are largely unclear. They appear to differ in type 1 and type 2 diabetes as to underlying mechanisms and the nature of resulting cognitive deficits. The increased incidence of Alzheimer’s disease in type 2 diabetes is associated with insulin resistance, hyperinsulinemia and hyperglycemia, and commonly accompanying attributes such as hypercholesterolemia, hypertension and obesity. However, cognitive impairment in type 1 diabetes have other differences with type 2 diabetes. The major underlying component here appears to be insulin deficiency with downstream effects on the expression of neurotrophic factors, neurotransmitters, oxidative and apoptotic stressors resulting in defects in neuronal integrity, connectivity and loss commonly occurring in the still developing brain.

Key words: Diabetic Encephalopathy, diabetic, diabetic type 2.

1. ĐẠI CƯƠNG

Thế kỷ XXI loài người đang phải đối diện với những bệnh lý mạn tính trong đó có các bệnh lý tim mạch, ĐTD và rối loạn chuyển hóa. Năm 2012 liên đoàn ĐTD quốc tế (IDF) đã thông báo thế giới hiện có 371 triệu người mắc vượt xa dự báo của IDF (2003) là 333 triệu vào năm 2025. Suy giảm nhận

thức là một biến chứng gần đây được ghi nhận và nghiên cứu trên đối tượng mắc bệnh lý ĐTD thông qua các bài kiểm tra tâm thần kinh về tốc độ xử lý, bộ nhớ trong công việc, bộ nhớ tức thời, khả năng tập trung chú ý và chức năng điều hành đã diễn ra ngay cả trong độ tuổi trung niên có bệnh ĐTD type 2. Ngoài ra, các nghiên cứu dọc cũng cho thấy suy

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Văn Vy Hậu, email: nguyenvanvyhau@gmail.com

- Ngày nhận bài: 15/12/2016; Ngày đồng ý đăng: 23/12/2016; Ngày xuất bản: 20/1/2017

DOI: 10.34071/jmp.2016.6.8

giảm nhận thức ở bệnh nhân ĐTĐ đã vượt quá đáng kể các tác động của quá trình lão hóa bình thường.

Ngoài tuổi 65, ĐTĐ type 2 có nguy cơ cao nhất cho sự tiến triển chứng mất trí: từ 6-8% cao hơn các nguy cơ về tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu và béo phì. Các cơ chế bệnh sinh liên quan giữa ĐTĐ type 2 đến suy giảm nhận thức và mất trí nhớ vẫn chưa được biết rõ, tuy nhiên có nhiều khả năng đây là kết quả của sự tương tác đa yếu tố bao gồm cả tổn thương mạch máu nhỏ và mạch máu lớn ở não, kiểm soát glucose máu kém, sản phẩm đường hóa bậc cao, các chất trung gian gây viêm, và ảnh hưởng từ trực dưới đồi-tuyến yên- tuyến thượng thận [22].

Bệnh não đái tháo đường gần đây được công nhận như một biến chứng của ĐTĐ. Cơ chế bệnh sinh khác nhau giữa type 1 và type 2 nhưng về bản chất cùng ảnh hưởng đến nhận thức của bệnh nhân ĐTĐ [60], [74].

Mặc dù đã có những hiểu biết nhất định về sinh lý bệnh của bệnh não đái tháo đường nhưng còn nhiều câu hỏi chưa được làm rõ. Trong bối cảnh bệnh đái tháo đường type 1 và 2 ngày một gia tăng, sự hiểu biết về bệnh não đái tháo đường có thể giúp chúng ta có kết hoạch điều trị tích cực nhằm chặn đứng những biến chứng nguy hiểm của bệnh lý này [15], [47], [63], [67].

2. ĐỊNH NGHĨA BỆNH NÃO BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Chưa có một định nghĩa thống nhất cho bệnh não đái tháo đường, tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy ĐTĐ gây tổn thương não theo một trong 3 cách khác nhau. Thứ 1: tổn thương não có thể bị ảnh hưởng bởi rối loạn mạch máu não, bệnh ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với đột quỵ. Thứ 2: ĐTĐ có thể dẫn đến suy giảm nhận thức và thậm chí mất trí nhớ, nhiều thử nghiệm đã xác nhận rằng bệnh ĐTĐ tăng nguy cơ bệnh Alzheimer cao hơn 2- 3 lần. Thứ 3: bệnh ĐTĐ cũng làm tăng nguy cơ cao bị trầm cảm. Vì vậy, bệnh ĐTĐ có 3 cách có thể dẫn đến tổn thương não.

Bệnh não đái tháo đường được phân chia làm hai nhóm theo hai type truyền thống là bệnh não đái tháo đường type 1 và bệnh não đái tháo đường type 2 [60].

Trên thực nghiệm người ta thường dùng khái niệm suy giảm nhận thức (cognitive impairment) để chỉ các rối loạn nhận thức xảy ra trên bệnh nhân ĐTĐ. Suy giảm nhận thức phổ biến hơn ở những bệnh nhân ĐTĐ hơn so với các đối tượng không ĐTĐ [10],[42], mà một phần là do tình trạng thiếu

máu cục bộ do tổn thương vi mạch máu não và/ hoặc mạch máu lớn hay do tái lập tình trạng hạ glucose máu nặng. Trong bối cảnh này được gọi là bệnh não ĐTĐ thứ phát [60]. Tuy nhiên, trong thập kỷ qua, có nhiều bằng chứng cho thấy rằng rối loạn chức năng nhận thức cũng bị tác động bởi bệnh ĐTĐ và rối loạn chuyển hóa, gọi là bệnh não ĐTĐ nguyên phát [15], [22], [60], [77].

Tăng glucose máu hoặc insulin suy giảm hay mất chức năng, hoặc cả hai, có liên quan đến rối loạn nhận thức ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 hoặc 2. Tình trạng này càng diễn tiến trầm trọng hơn ở những bệnh nhân ĐTĐ type 2, có tăng nguy cơ phát triển bệnh Alzheimer (AD) [5], [26], cho thấy rằng các yếu tố nguy cơ khác có tác động kết hợp. Nhiều nghiên cứu cho thấy bên cạnh tăng glucose máu và suy giảm hoạt động của insulin, ĐTĐ type 2 thường kèm theo tăng lipid máu, tăng cholesterol máu và tăng huyết áp, là các yếu tố nguy cơ của rối loạn nhận thức. Nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh bất thường nghiêm trọng hơn đáng kể trong sự xuất hiện của tiền chất protein amyloid (APP), β secretase, amyloid β ($A\beta$) và phosphoryl hóa protein tau trong 2 loại mô hình chuột [36]. Mô hình chuột bệnh ĐTĐ type 2 được đặc trưng bởi đề kháng insulin, tăng glucose máu, tăng lipid máu, tăng cholesterol máu và tăng huyết áp, phản ánh hình ảnh phổ biến lâm sàng của bệnh ĐTĐ type 2 [63]. Một trong những yếu tố này đã được xác định là yếu tố tiên đoán độc lập của bệnh mạch máu não, làm tăng tiến trình rối loạn chức năng nhận thức và mất trí nhớ [62], [64]. Vì vậy, các yếu tố nguy cơ bệnh sinh then chốt trên có thể tương tác cơ học ở các cấp độ khác nhau trong bệnh ĐTĐ type 2, là cơ sở phân tử của suy giảm nhận thức và bệnh Alzheimer [22], [36].

Tỷ lệ bệnh ĐTĐ type 2 ngày một tăng, đặc biệt các nước đang phát triển đang leo thang về căn bệnh này. Có lẽ ít được biết đến là bệnh ĐTĐ type 1 ngày càng tăng và khởi phát ở lứa tuổi ngày càng trẻ. Cả hai type ĐTĐ đều tương quan với các biến chứng nghiêm trọng thứ phát đã ảnh hưởng đến các cơ quan như thận, võng mạc, thần kinh ngoại biên và mạch máu.

3. BỆNH NÃO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

3.1. Dịch tễ học và các nghiên cứu liên quan

Mối quan hệ giữa bệnh ĐTĐ và suy giảm nhận thức đã được đề xuất vào năm 1992 [46]. Trong hơn hai thập kỷ qua, nhiều nghiên cứu đã giải quyết mối quan hệ giữa bệnh ĐTĐ type 2 với rối loạn nhận thức [22].

Nghiên cứu tình trạng nhận thức bằng test Mini-Mental State Examination (MMSE) cho thấy những bệnh nhân ĐTĐ type 2 có điểm số thấp hơn so với bệnh nhân không ĐTĐ trong cùng giới tính, độ tuổi và trình độ giáo dục [29], [33]. Nghiên cứu khác còn cho thấy một sự suy giảm nhanh chức năng nhận thức theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ [22], [56]. Các lĩnh vực nhận thức chủ yếu bị ảnh hưởng xuất hiện trước bao gồm sự chú ý, tốc độ xử lý thông tin và bộ nhớ [22].

Ngoài ra, giai đoạn tiền ĐTĐ với tình trạng cường insulin [42], [60], HCC, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và béo phì đã cho thấy mối liên hệ với tăng tỷ lệ suy giảm nhận thức [60] theo thời gian mắc bệnh [41]. Cả hai bệnh ĐTĐ và hội chứng chuyển hóa có liên quan với nguy cơ gia tăng bệnh mạch máu nhỏ và mạch máu lớn và các tổn thương mạch máu não với các hiệu ứng hỗn hợp sa sút về nhận thức [42]. Hội chứng chuyển hóa đơn độc không kèm bệnh ĐTĐ là tiền đề cho bệnh Alzheimer [48].

Nghiên cứu Rotterdam [42] trên 6.000 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên cho thấy ĐTĐ type 2 tăng nguy cơ phát triển chứng sa sút trí tuệ lên gấp đôi. Những bệnh nhân được điều trị bằng insulin có nguy cơ tương đối cao hơn 3 đến 4 lần.

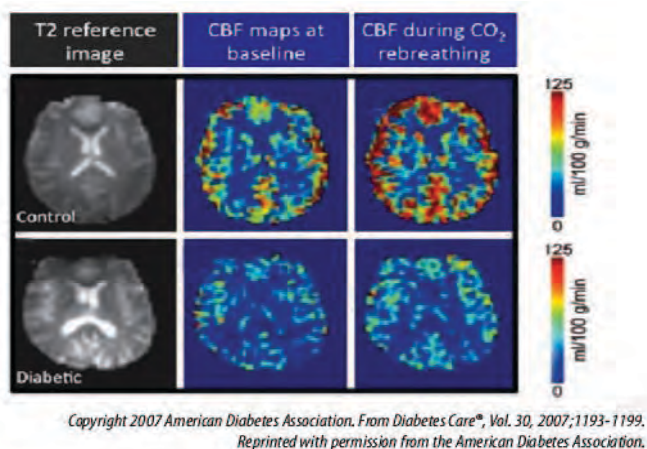
Nghiên cứu Honolulu Asia Aging [22], [36] điều tra 2.574 người Mỹ gốc Nhật Bản cho thấy tăng 1,8 lần nguy cơ phát triển AD và 2,3 lần nguy cơ sa sút trí tuệ mạch máu (VCI). Các tác giả đã chỉ ra mối liên hệ giữa nồng độ insulin, kiểm soát kém glucose máu và hoặc ĐTĐ không được chẩn đoán làm tăng nguy cơ sa sút trí tuệ và AD lên gấp đôi. Nguy cơ phát triển AD tăng 5,5 lần ở những bệnh nhân ĐTĐ type 2 kèm theo gen APOE 4e so với bệnh nhân không có ĐTĐ type 2 hoặc không có gen APOE 4e. Tuy nhiên, nghiên cứu Framington tìm thấy tăng nguy cơ AD còn xuất hiện ở bệnh nhân không có gen APOE 4e [52].

3.2. Cơ chế sinh lý bệnh rối loạn nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

3.2.1. Vai trò mạch máu

Bệnh nhân ĐTĐ type 2 có nguy cơ gây đột quỵ do huyết khối tăng lên 6 lần [51], [53] và từ lâu đã đưa ra giả thuyết về bệnh mạch máu đã đóng góp vào những bất thường trong nhận thức của bệnh nhân. Nghiên cứu khám nghiệm tử thi các bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ type 1 lâu năm hoặc type 2 phụ thuộc insulin đã cho thấy những thay đổi liên quan đến bệnh lý mạch máu não bao gồm thoái hóa não lan tỏa, giả vôi hóa, khử myelin của dây thần kinh sọ não và tủy sống, và xơ hóa thần kinh [3], [10], [42]. Dày lớp đáy mao mạch màng tế bào, các dấu hiệu của tổn thương vi mạch đái tháo đường cũng được tìm thấy trong não của bệnh nhân ĐTĐ [42]. Các tác giả cũng ghi nhận tỷ lệ tưới máu não giảm rõ rệt đo được khi sử dụng chất phóng xạ xenon, và mức độ giảm tương quan với thời gian mắc bệnh ĐTĐ [32], [42]. Điều thú vị là tỷ lệ tưới máu não ở những bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ cũng tương tự trong bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ [67].

Trong giai đoạn đầu của bệnh, tăng glucose máu kéo dài gây giảm nồng độ nitric oxide (NO), một chất giãn mạch phụ thuộc nội mô mạch máu và tăng nồng độ của endothelin-1, một chất gây co mạch. Điều này dẫn đến giảm khả năng giãn ra của các mạch máu để thích ứng với nhu cầu gia tăng lưu lượng máu cho não bộ. Trong giai đoạn sau của bệnh, tiếp xúc với nồng độ các endothelin-1 cao và suy giảm nồng độ của NO mãn tính làm giảm độ đàn hồi mạch máu, và thay đổi cấu trúc trong thành mạch mà kết quả là sự hình thành mảng xơ vữa động mạch. Thật vậy, người lớn bị bệnh đái tháo đường cho thấy giảm lưu lượng máu não ở cả hai bán cầu (CBF), đặc biệt là ở các vùng trán, và giảm sự giãn nở mạch máu sau các đáp ứng với các kích thích giãn mạch (như cho hít CO₂).



Hình 1. Mối liên quan giữa ĐTĐ type 2 với giảm lưu lượng máu não (CBF)

Thông qua các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm người ta có thể suy đoán rằng việc giảm lưu lượng máu não, cùng với sự kích thích của các thụ thể thromboxane A₂ xảy ra trên bệnh nhân ĐTD [36], gây đáp ứng co mạch và làm tăng khả năng thiếu máu cục bộ. Tác động song hành của thiếu máu cục bộ và tăng glucose máu có thể gây tổn thương cấu trúc não. Cơ chế của sự tác động này là tăng glucose máu sẽ cung cấp chất nền cho sự hình thành lactate, tình trạng thiếu máu não cục bộ khiến tế bào não chuyển hóa yếm khí gây tích lũy lactate, gây nhiễm toan và tổn thương ngày càng trầm trọng hơn bởi lẽ ảnh hưởng ra nhiều khu vực kế cận [36]. Một cơ chế khác là sự tích lũy của glutamate trong sự kết hợp của tăng glucose máu và thiếu máu cục bộ [100]. Glutamate là một amino acide kích thích chất dẫn truyền thần kinh đã được chứng minh là gây tổn thương tế bào thần kinh trong não [14].

Những thay đổi mạch máu có thể giúp giải thích sự liên quan giữa bệnh ĐTD type 2 với rối loạn chức năng nhận thức, và sự tiến triển đến sa sút trí tuệ.

Thay đổi vi mạch cũng liên quan đến suy giảm nhận thức, mức độ nghiêm trọng của bệnh võng mạc ĐTD liên quan chặt chẽ với sự thay đổi vi mạch não và liên quan với suy giảm trên một loạt các nhiệm vụ nhận thức qua thị giác. Tăng tín hiệu chất trắng trên MRI cũng là một biểu hiện của bệnh mạch máu nhỏ, liên quan với sự suy giảm nhận thức [15].

3.2.2. Vai trò quá trình rối loạn chuyển hóa

Đối với người lớn tuổi có hoặc không có ĐTD type 2 thì bệnh mạch máu là một yếu tố nguy cơ suy giảm nhận thức và mất trí nhớ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu chỉ ra rằng ĐTD type 2 chỉ tác động độc lập trên cấu trúc não và sự thay đổi chức năng vùng vỏ não và dưới vỏ không thể chỉ được giải thích trên cơ sở của suy giảm tưới máu và/ hoặc tổn thương mạch máu. Điều này càng khẳng định các rối loạn nội tiết và chuyển hóa đặc trưng của ĐTD type 2 có thể dẫn đến tổn thương thần kinh và/ hoặc thúc đẩy các thay đổi sinh bệnh học khác của tế bào thần kinh.

Một số nghiên cứu cho thấy một số thành tố trong HCCH có ảnh hưởng đến suy giảm nhận thức.

3.2.2.1. Béo phì và rối loạn nhận thức

Béo phì được liên quan đến quá trình trao đổi chất leptin, một hormone kiểm soát dự trữ và huy động chất béo. Sự suy giảm nồng độ leptin trong nội bào làm tăng lượng amyloid- β ngoại bào và

phosphoryl hóa protein tau trên động vật thực nghiệm. Kiểm soát chuyển hóa leptin có kết quả cải thiện hiệu quả nhận thức, giảm lắng đọng amyloid- β ngoại bào và giảm phosphoryl hóa protein tau [60], [63]. Trong AD, giảm nồng độ leptin trong máu tương quan nghịch với mức độ nghiêm trọng của suy giảm nhận thức [29].

3.2.2.2. Rối loạn lipid máu và rối loạn nhận thức

Một số nghiên cứu khác đã chứng minh tăng lipid máu có liên quan với nguy cơ gia tăng suy giảm nhận thức [36], trong khi những người khác cho thấy mối tương quan ngược lại [39]. Dữ liệu thực nghiệm và sinh lý bệnh cho thấy vai trò sinh bệnh học của sự gia tăng nồng độ cholesterol trong suy giảm nhận thức và sa sút trí tuệ.

3.2.2.3. Tăng huyết áp và rối loạn nhận thức

Các nghiên cứu cho thấy suy giảm nhận thức gia tăng ở những người tăng huyết áp so với những người không tăng huyết áp [22]. Ngoài ra, thời gian mắc, mức độ THA và THA trong tuổi trung niên có liên quan với nguy cơ gia tăng suy giảm nhận thức và chứng sa sút trí tuệ ở độ tuổi sau này [22], [36].

THA là nguyên nhân gây thay đổi nội mạc mạch máu và xơ vữa các động mạch lớn ở não và có thể ảnh hưởng nghiêm trọng tới sự tưới máu não, làm hẹp lòng mạch của các tiểu động mạch dẫn đến thiếu oxy tổ chức với biểu hiện của nhồi máu và thay đổi chất trắng [36], [39]. Do đó, bệnh mạch máu não tăng huyết áp có thể nâng cao hơn nữa những tác động lên hệ thống mao mạch ở bệnh nhân bị ĐTD và ảnh hưởng đến vi tuần hoàn.

3.2.2.4. Cường insulin và rối loạn độ nhạy của insulin

Thụ thể insulin có nhiều ở vùng não quan trọng về nhận thức (vùng đồi thị, hạch đáy, vỏ não, hạch hạnh nhân, vùng dưới đồi), và kích hoạt các con đường gia tăng tín hiệu insulin là cần thiết cho chức năng nhận thức não bộ. Vì vậy, giảm nồng độ insulin não và gián đoạn tín hiệu insulin não ở những người có bệnh ĐTD type 2 có lẽ góp phần vào sự suy giảm nhận thức. Điều này còn xảy ra cả ở những người trung niên khỏe mạnh và người già, kể cả người lớn bị đề kháng insulin hay tiền đái tháo đường, giảm tín hiệu insulin não có liên quan với suy giảm bộ nhớ ký ức (loại trí nhớ dài hạn liên quan đến việc nhớ lại các sự kiện), bộ nhớ tạm thời, và chức năng điều hành (nhận thức kiểm soát). Phá vỡ số lượng thụ thể insulin não và giảm tín hiệu insulin cũng có thể góp phần lắng đọng mảng bám amyloid- β ($A\beta$) và sự hình thành các đám rối xơ hóa tế bào thần kinh (neurofibrillary), quá trình này gắn

kết chặt chẽ với bệnh sinh của bệnh Alzheimer [22], [42].

Cụ thể hơn, sự hấp thu của insulin qua hàng rào máu não giảm trong khi insulin ở ngoại vi tăng. Điều này tạo ra một trạng thái giảm insulin não, mà kết quả của quá trình này làm giảm enzyme phân hủy insulin (IDE). IDE không những làm giảm insulin mà còn tham gia phân hủy A β . Tiến trình này kéo dài làm tích tụ Amyloid- β trong não, góp phần lắng đọng và sự hình thành mảng bám Amyloid- β . Giảm tín hiệu insulin não cũng ức chế các enzym tham gia trong chuỗi phosphoryl hóa protein tau, mà cuối cùng góp phần vào sự hình thành của các đám rối xơ hóa tế bào thần kinh [39], [59].

Bất kể ĐTĐ type 2 là nguyên nhân hay môi trường, thì hiển nhiên rằng tình trạng thiếu hụt insulin não và gián đoạn tín hiệu insulin góp phần gây suy giảm nhận thức và bệnh sinh Alzheimer và nặng hơn là sa sút trí tuệ [42].

3.2.2.5. Tăng glucose máu và các sản phẩm đường hóa bậc cao

Bình thường quá trình trao đổi chất và sự lão hóa tự nhiên sản xuất các sản phẩm đường hóa bậc cao (AGEs) từ protein chuyển hóa chậm (hemoglobin A1c). Khi kết hợp với các thụ thể của nó trên nội mô, gan, phổi, thận, và máu ngoại vi, AGEs kích hoạt con đường viêm, gây ra sự tiết các cytokine và cuối cùng là tăng cường quá trình oxy hóa. Tăng glucose máu kéo dài là dấu hiệu của bệnh ĐTĐ type 2 làm tăng thêm stress oxy hóa, và do đó làm trầm trọng thêm việc sản xuất AGEs vượt quá mức bình thường.

AGEs ảnh hưởng đến chức năng nhận thức theo nhiều cách. Trong điều kiện tăng glucose máu, protein A β chính nó có thể trở thành glycolysated, cho phép nó hoạt động như một AGE và kết hợp với các thụ thể của AGE, do đó tăng cường khả năng kích hoạt các phản ứng viêm. Sự kết hợp các phân tử glycosylated A β dẫn đến hình thành mảng bám amyloid bệnh lý đặc trưng của bệnh Alzheimer [22], [36].

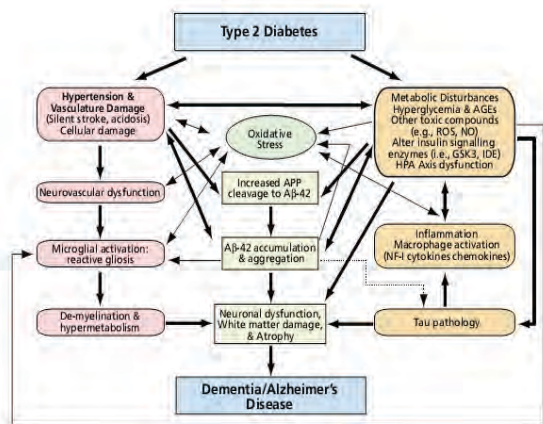
AGEs cũng có thể làm giảm tín hiệu insulin, và do đó gây ảnh hưởng đến chức năng nhận thức trực tiếp hơn. Các quá trình này cùng với nhau tăng cường phá hủy tế bào thần kinh và cuối cùng ảnh hưởng đến chức năng nhận thức não bộ.

3.2.2.6. Phản ứng viêm

Phản ứng viêm là một hiện tượng phổ biến mặc dù không phải duy nhất của sinh lý bệnh ĐTĐ type 2 và sa sút trí tuệ. Viêm xảy ra trong bối cảnh của sự lão hóa bình thường, nhưng phản ứng này tăng lên được xem là nền tảng cho các bệnh thoái hóa

mãn tính như bệnh Alzheimer và các loại sa sút trí tuệ khác, bệnh viêm khớp, đau xơ cơ, xơ vữa động mạch và đột quỵ. Các phản ứng từ các tế bào miễn dịch được kích hoạt sẽ giải phóng các cytokine tiền viêm như TNF- α , Interleukin-6. Đặc biệt các mô mỡ trung tâm ở vùng bụng cũng tham gia vào phản ứng viêm và thậm chí tích cực giải phóng các cytokine tiền viêm ở những người ĐTĐ type 2 [59].

Viêm được cho là đóng một vai trò quan trọng trong suy giảm nhận thức thông qua các tác động trực tiếp vào não (cytokine có thể vượt qua hàng rào máu não), và hoặc đẩy nhanh sự tiến triển của bệnh mạch máu. Ở những bệnh nhân ĐTĐ type 2, có một mối liên hệ giữa nồng độ cao của các cytokine viêm với điểm số thấp qua các thang điểm kiểm tra tâm- thần kinh về bộ nhớ và chức năng điều hành, ngay cả sau khi kiểm soát các biến khác ảnh hưởng đến nhận thức như từ vựng, trình độ học vấn, rối loạn chức năng tim mạch, thời gian của bệnh đái đường, kiểm soát đường máu. Tương tự như vậy, người lớn tuổi mắc bệnh ĐTĐ type 2 có nồng độ cytokine tiền viêm TNF- α thấp (vì tình trạng đa hình của gen TNF- α đã ngăn chặn biểu hiện của nó) thì có điểm số kiểm tra tâm- thần kinh cao hơn, và biểu hiện rối loạn chức năng nhận thức chậm hơn khi được kiểm tra lại sau đó một năm [64]. Phản ứng thực bào trung tâm (central adipoc-ity) cũng liên kết với giảm thể tích vùng đồi thị, và tăng nguy cơ suy giảm nhận thức ở bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh ĐTĐ [59], [60].



Hình 2. Tác động của ĐTĐ type 2 lên chức năng của não- cơ chế sinh lý bệnh sa sút trí tuệ và bệnh Alzheimer [42]

3.2.2.7. Cường cortisol và rối loạn chức năng trục hạ đồi tuyến yên thượng thận (HPA).

Trục HPA là hệ thống thần kinh nội tiết tham gia vào phản ứng của cơ thể với stress: thể chất hoặc tâm

lý. Trục HPA khởi xướng việc tăng tiết cortisol, có chức năng huy động các yếu tố đáp ứng với stress. Trục HPA cũng tham gia vào các quá trình khác như đói, khát, xúc cảm... Trong ĐTĐ type 2, cơ chế feed back kiểm soát của trục HPA có thể bị suy giảm, dẫn đến mức cortisol tăng cao mạn tính. Vùng đồi thị và cấu trúc gian thùy thái dương là đặc biệt nhạy cảm với các tác động của glucocorticoid. Biểu hiện là tình trạng suy giảm bộ nhớ vĩnh cửu đi kèm với tình trạng teo vùng đồi thị trên MRI. Không dừng lại ở đây suy giảm nhận thức còn biểu hiện qua nhiều hình thái khác nhau ở những người cao tuổi mắc bệnh ĐTĐ type 2.

3.3. Sự tác động cộng gộp các yếu tố nguy cơ

Mặc dù đã nỗ lực để mô tả những tác động độc lập của các thay đổi mạch máu và trao đổi chất trong bệnh ĐTĐ type 2, trong thực tế các yếu tố này liên kết với nhau theo nhiều chiều hướng phức tạp để tạo ra một môi trường thúc đẩy bệnh Alzheimer. Hình 4 một mô tả rõ ràng và toàn diện những tương tác phức tạp đó. Tóm lại, nồng độ insulin nội bào của não thấp và giảm tín hiệu insulin làm tăng quá trình lắng đọng A β và tăng protein tau, tăng glucose máu mạn tính làm tăng sản xuất AGEs vượt quá mức "bình thường", AGEs kích hoạt phản ứng viêm và tăng cường quá trình oxy hoá.

Tăng huyết áp gây tổn thương nội mạc mạch máu và xơ vữa động mạch, từ đó, lần lượt, kích hoạt hệ thống miễn dịch và đóng góp vào tạo môi trường viêm và stress oxy hóa. Sự hoạt hóa của phản ứng miễn dịch này cho thấy thương tổn mạch máu đã bắt đầu rất sớm, và làm trầm trọng thêm các hiệu ứng kết hợp với rối loạn trao đổi chất A β , protein tau và sản xuất AGE tăng. Tương tác bên trong và giữa các yếu tố mạch máu và trao đổi chất cuối cùng tạo ra một hệ thống thông tin phản hồi đa diện thúc đẩy rối loạn chức năng mạch máu và phá hủy tế bào thần kinh, góp phần suy giảm nhận thức thông qua việc tích lũy các thương tổn nói trên [36], [42].

Từ các nghiên cứu tiến cứu trên lâm sàng, cho thấy mối liên hệ rõ ràng giữa ĐTĐ type 2 với suy giảm nhận thức mà nặng nhất là sa sút trí tuệ và bệnh Alzheimer. Tuổi cao là một yếu tố quan trọng làm dễ tổn thương của não hơn so với các yếu tố khác. Các yếu tố như kiểm soát glucose máu kém, hay sự cộng gộp giữa nồng độ glucose máu cao với tình trạng đề kháng insulin, suy giảm tín hiệu insulin, sự tạo thành các sản phẩm đường hóa bậc cao, các phản ứng viêm, lắng đọng protein tau và amyloid β góp phần tác động tiêu cực đến nhận thức bệnh nhân [55], [62].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thủy (2009), Giáo trình Nội tiết và chuyển hóa sau đại học, Đại học Y Dược Huế, tr.45-58.
2. Hoàng Khánh (2010), Giáo trình sau đại học thần kinh học, Sa sút trí tuệ, tr.119- 144.
3. Nguyễn Hải Thủy (2009), Bệnh tim mạch trong rối loạn chuyển hóa, tr. 54-67.

TIẾNG ANH

4. Balakrishnan S, Mathew J, Paulose CS (2010), Cholinergic and glutamergic receptor functional regulation in long-term, low dose somatotropin and insulin treatment to ageing rats: rejuvenation of brain function, *Mol Cell Endocrinol*, 314, pp. 23-30.
5. Barbera Van Harte, Joukjeoosterman (2007), Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus, *Age and Ageing*, vol 36, pp.164-170.
6. Christopher T. Kodl and Elizabeth R. Seaquist (2008), Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus, *Endocrine Reviews*, 29, pp. 494-511.
7. David G. Bruce, Genevieve P. Casey et al (2003), Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognitive in Diabetes Study, *Diabetes Res Clin Pract*, 61, pp. 59-67.
8. Denise G. Feil, Carolyn W. Zhu (2011), The relationship between cognitive impairment and diabetes self management in a population based community sample of older adults with Type 2 diabetes, The relationship between cognitive impairment and diabetes, *J Behav Med*, 35, pp.190-199.
9. Geert Jan Biessels (2006), *Diabetes and Dementia*, European Endocrine Disease.
10. Gregg EW, Brown AM (2003), Cognitive and physical disabilities and aging- related complications of diabetes, *Clin Diabetes*, 21, pp. 113-118.
11. Hiroyuki Umegaki (2010), Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration?, *Age and Ageing*, vol 39, pp. 8-9.
12. Kappelle L.J., Kappelle L.J. (2006), Diabetic encephalopathy: a cerebrovascular disorder? *Journal Sanne Manschot*, ISBN-10: 90-393-4204-0, pp.1-149.
13. Kumari M, Marmot M (2005) Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study, *Neurology*, vol 65, pp.1597-1603.
14. Liesel Ann Meusel, Ekaterina Tchistiakova et al (2012), Vascular and metabolic contribution to cognitive decline and Dementia Risk in older adults with type 2 diabetes, *Journal of current clinical care*, vol 2, pp. 45-68.
15. Mirad MD, Ward H (2010), Encephalopathy fol-

lowing diabetic ketoacidosis in a type 1 diabetes patient, *Pract Diab Int*, Vol 27 No. 2.

16. Monte de la SM, Wands JR (2008), Alzheimer's disease is type 3 diabetes evidence reviewed, *Journal Diabet Sci Tech*, 2, pp.1101–1113.

17. Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM (1999), Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study, *Neurology*, vol 58, pp. 1937-1941.

18. Peila R, Rodriquez BL, Launer LJ (2002), Type 2 diabetes, APOE gene and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study, *Diabetes*, vol 51, tr. 1256-1262.

19. Pinkston JB, Alekseeva N, Gonzalez Toledo E (2009), Stroke and dementia. *Neurol Res* 31, pp. 824–831.

20. Ryan CM, Geckle MO (2000), Circumscribed cognitive dysfunction in middle aged adults with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, vol 23, pp.1486–1493.

21. Rajashree R, S.D. Kholkute and S.S. Goudar (2012), Effects of Duration of Diabetes on Cognitive Functions in Streptozotocin Induced Young Diabetic Rats, *AJMS*, vol 3, pp. 256-263.

22. Sara Nunes, Edna Soares, Frederico Pereira, Flávio Reis (2012), The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy, *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, vol 4, pp. 59–73.

23. Sara Nunes, Edna Soares, Frederico Pereira, Flávio Reis (2012), Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes,

International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, vol 4, pp. 75-85.

24. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH (2002), Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex, *Diabetologia*, 45:108–114.

25. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ (2000), Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self management and use of care service, All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract*, vol 50, pp. 203-212.

26. Taylor V.H and MacQueen G.M (2007), Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome, *Obesity Review*, vol 8, pp. 409-418.

27. Takahiko Kawamura, Toshitaka Umemura, Nigishi Hotta (2012), Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *Journal of Diabetes Investigation*, Volume 3, Issue 5, pp. 413-424.

28. Vijayakumar T.M., Sirisha G.B.N., Farzana Begam and Dhanaraju (2012), Mechanism Linking Cognitive Impairment and Diabetes mellitus, *European Journal of Applied Sciences*, vol 4, pp.1-5.

29. Yael D. Reijmer, Esther van den Berg et al (2010), Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors, *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 27, pp. 195-202.

30. Zubin Punthakee, Mark D. Sullivan, et al (2012), Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 35, pp. 787-793.