

INCRETIN VÀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Trần Hữu Dàng

Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Incretin là những hormone peptide được tiết ra từ ruột qua kích thích của thức ăn. Chúng làm tăng tiết insulin. Đáp ứng tiết incretin bị giảm ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, như thế các thuốc tác động lên incretin có thể cải thiện sự kiểm soát glucose huyết. Incretin bị chuyển hóa bởi dipeptidyl peptidase, vì vậy ức chế một cách chọn lọc men này làm tăng nồng độ incretin lưu thông. Tác dụng tương tự khi dùng chất giống incretin mà không bị phân hủy bởi dipeptidyl peptidase. Những nghiên cứu cũng tìm thấy những tác dụng khác như cải thiện sự nhạy cảm của tế bào β với glucose, trên súc vật thí nghiệm còn có tác dụng thúc đẩy sự tăng sinh và làm giảm sự chết tế bào β . Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh mạn tính, không thể chữa lành, mục tiêu điều trị bệnh ĐTĐ nhằm kiểm soát glucose máu thật tốt giúp hạn chế và làm chậm sự xuất hiện các biến chứng cấp và mạn tính, từ đó bệnh nhân có thể có một cuộc sống gần bình thường. Ngoài các biện pháp về tiết thực và vận động, về phương diện thuốc điều trị, Y học đã không ngừng tìm ra những loại thuốc nhằm đạt kết quả điều trị. Gần đây, do những khám phá về vai trò của một số hormone đường tiêu hóa có khả năng kích thích tụy tiết insulin, incretin ngày càng được nghiên cứu đầy đủ và được áp dụng trong điều trị ĐTĐ mang lại những kết quả rất khả quan. Incretin là những hormone peptide được tiết ra từ ruột qua kích thích của thức ăn. Chúng làm tăng tiết insulin. Đáp ứng tiết incretin bị giảm ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, như thế các thuốc tác động lên incretin có thể cải thiện sự kiểm soát glucose huyết. Incretin bị chuyển hóa bởi dipeptidyl peptidase, vì vậy ức chế một cách chọn lọc men này làm tăng nồng độ incretin lưu thông. Tác dụng tương tự khi dùng chất giống incretin mà không bị phân hủy bởi dipeptidyl peptidase. Những nghiên cứu cũng tìm thấy những tác dụng khác như cải thiện sự nhạy cảm của tế bào beta với glucose, trên súc vật thí nghiệm còn có tác dụng thúc đẩy sự tăng sinh và làm giảm sự chết tế bào beta.

Summary

INCRETIN AND DIABETES

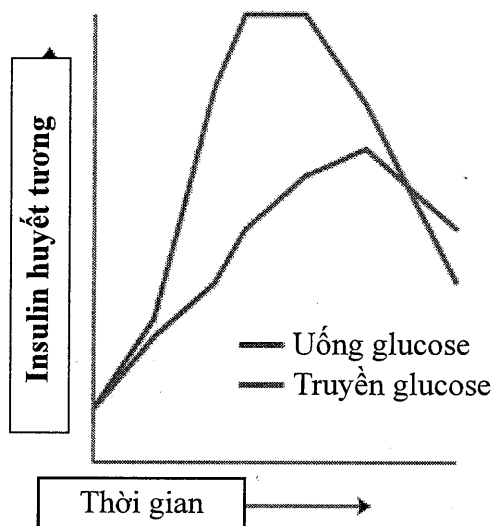
Tran Huu Dang

The incretins are peptide hormones secreted from the gut in response to food. They increase the secretion of insulin. The incretin response is reduced in patients with type 2 diabetes so drugs acting on incretins may improve glycaemic control. Incretins are metabolised by dipeptidyl peptidase, so selectively inhibiting this enzyme increases the concentration of circulating incretins. A similar effect results from giving an incretin analogue that cannot be cleaved by dipeptidyl peptidase. Studies have identified other actions including improvement in pancreatic β cell glucose sensitivity and, in animal studies, promotion of pancreatic β cell proliferation and reduction in β cell apoptosis.

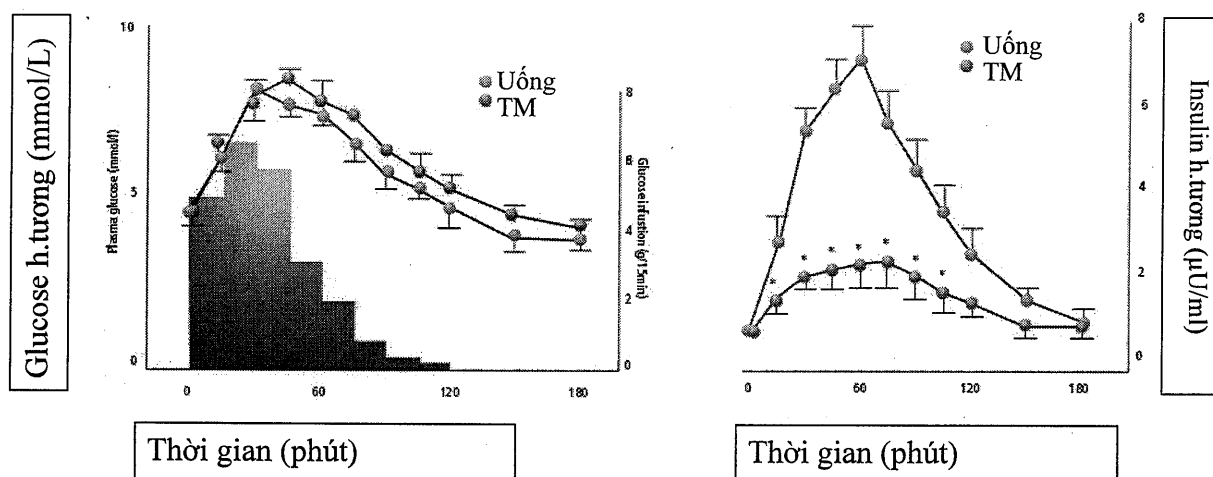
1. ĐẠI CƯƠNG

Từ nhiều thập niên qua người ta đã biết rằng glucose cho bằng đường uống sẽ kích thích tiết insulin nhiều hơn so với truyền

glucose tĩnh mạch cùng liều lượng. Sự khác nhau trong khả năng tác dụng này là do vai trò của incretin. Incretin kích thích tụy tiết insulin từ đó làm hạ glucose máu.



Đáp ứng tiết insulin sau dùng 50 g glucose theo đường uống và đường truyền TM



2. SINH LÝ

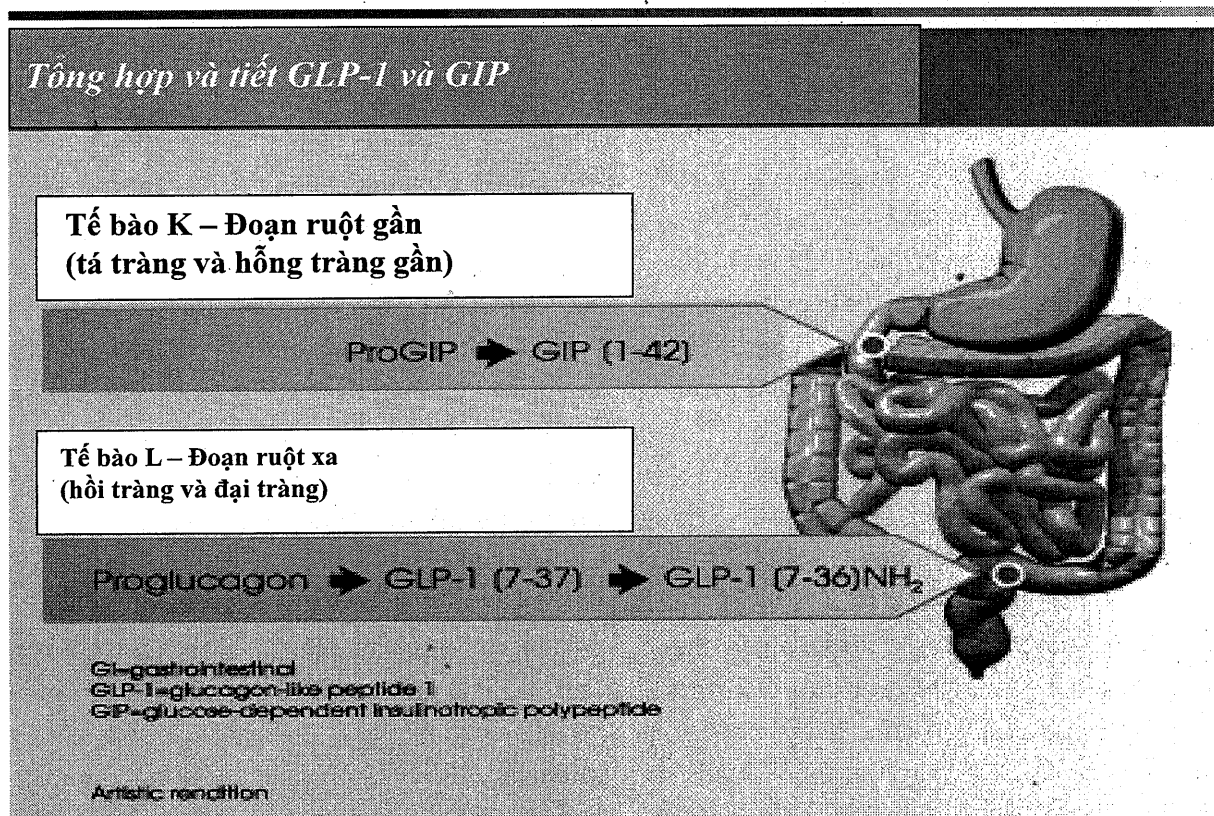
Incretin là những hormone dạng peptide, chúng được tiết vào máu chỉ vài phút sau khi thức ăn tác động lên niêm mạc ruột. Ở người các incretin chính là glucagon-like peptide-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). GLP-1 được tiết ra từ tế bào L ở hồi tràng và đại tràng, còn GIP được tiết từ tế bào K ở tá tràng và hỗng tràng gần.

Cả 2 loại incretin đều có tác dụng kiểu hormone trên nhiều cơ quan của cơ thể, nhất là trên tụy nội tiết, trên ruột và trên

não. Vai trò chính của chúng là giúp điều hòa sự ổn định về năng lượng. Chúng kích thích tụy tiết insulin thông qua vai trò của glucose, làm chậm vơi dạ dày và ức chế sự ngon miệng. Các tác dụng kết hợp này tạo nên kết quả có lợi về mặt điều hòa glucose máu, đặc biệt sự kiểm soát glucose máu sau ăn. Những nghiên cứu sau này đã phát hiện thêm những tác dụng khác của incretin như cải thiện sự nhạy cảm của tụy đối với glucose, trên súc vật thí nghiệm còn thấy thúc đẩy tăng sinh tế bào beta và giảm quá trình chết của tế bào beta tụy.

Incretin lưu thông tác dụng thông qua các thụ thể đặc hiệu. Về phương diện lâm sàng có sự khác nhau trong phân bố các thụ thể này tại các mô. Thụ thể GLP-1 có ở tế bào alpha và beta của đảo tụy, tim, hệ thần kinh trung ương, thận, phổi và dạ dày ruột. Thụ thể GIP chủ yếu có ở tế bào beta đảo tụy, một ít ở hệ thần kinh trung ương và mô mỡ.

Đáp ứng của incretin kéo dài 2 -3 giờ sau ăn do kích thích của thức ăn ở ruột kéo dài làm tiếp tục tiết incretin dù incretin có chuyển hóa nhanh và thời gian bán hủy ngắn chỉ 1-2 phút (nói chung < 5 phút). Phân hủy chủ yếu do men dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), men có ở khắp nơi kể cả tế bào niêm mạc.



3. CÁC LOẠI INCRETIN VÀ TÁC DỤNG

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1).	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP).
Tiết từ tế bào L ở ruột xa (hồi tràng và đại tràng).	Tiết từ tế bào K ở ruột gần (tá tràng).
Kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose.	Kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose.
Ức chế tạo glucose từ gan qua ức chế tiết glucagon.	
Tăng tân sinh và khả năng sống của tế bào beta (trên súc vật thí nghiệm, đảo tụy người cô lập).	Tăng tân sinh và khả năng sống của các dòng tế bào đảo.
Làm chậm rỗng dạ dày	Làm chậm rỗng dạ dày
Phân hủy do men dipeptidyl peptidase 4, bất hoạt và đào thải ở thận.	Phân hủy do men dipeptidyl peptidase 4, bất hoạt và đào thải ở thận.
Gây chán ăn.	
Kiểm soát glucose đói.	

4. INCRETIN VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Lợi ích của incretin trong thực hành lâm sàng bệnh ĐTĐ được chú ý khi phát hiện tác dụng làm hạ glucose máu ở các bệnh nhân ĐTĐ týp 2, thiếu sự phóng thích GLP-1 gây nên do thức ăn góp phần làm tăng glucose máu rõ ở những bệnh nhân này thông qua sự giảm đáp ứng tương đối sự tiết insulin sau ăn, tiếp đó là kém ức chế glucagon, thiếu ức chế sự ngon miệng. Nồng độ GIP thì gần bình thường, tuy nhiên tác dụng trên sự tiết insulin lại bị giảm. Những kết quả ghi nhận này mở ra một hướng mới trong chiến lược điều trị ĐTĐ týp 2 thông qua vai trò của hệ incretin.

Hai hướng tiếp cận được phẩm đã được xem xét nhằm nâng cao tác dụng của incretin ở ĐTĐ týp 2. Hướng thứ nhất là tìm chất “giống với” GLP-1 (đồng vận thụ thể GLP-1) có khả năng kháng lại sự phân hủy bởi DPP4. Hướng kia tìm chất ức chế hoạt động của DPP4, từ đó giúp kéo dài thời gian bán hủy làm tăng nồng độ incretin luân lưu trong máu.

4.1. Đồng vận thụ thể GLP-1

Đã có nhiều công ty dược phẩm thành công theo hướng nghiên cứu tìm chất tương đồng với incretin có khả năng kháng sự phân hủy bởi DPP4. Hai loại thuốc hiện nay đã được áp dụng trên lâm sàng. Do cấu trúc của chúng là peptide nên được chích dưới da, những công thức tác dụng kéo dài cũng đang được tiếp tục nghiên cứu làm sao để có được sản phẩm mỗi tuần chỉ cần chích 1 lần.

Exendin là một peptide tương đồng gần 50% so với GLP-1. Chúng được tìm thấy trong nước bọt của một loài thằn lằn. Không hoàn toàn giống với GLP-1 tự nhiên, có thời gian bán hủy ngắn, exendin có cấu trúc khác ở chuỗi amino acid do đó chúng có khả năng kháng DPP4. Phân tử này có khả năng hoạt hóa thụ thể GLP-1 và kháng lại sự phân hủy bởi DPP4 và các peptidase khác, do đó chúng có thời gian bán hủy kéo dài khi lưu thông trong máu. Tên công thức được dùng trên lâm

sàng là *Exenatide* hiện đã phổ biến nhiều nơi trên thế giới.

Một chất khác, tương đồng GLP-1 của người được tạo lập do thêm một acid béo C-16. Hợp chất tổng hợp liraglutide kháng được sự phân hủy do DPP4, thời gian bán hủy dài. Chúng duy trì hoạt động bình thường tại thụ thể GLP-1.

Incretin tác dụng kích thích tiết insulin phụ thuộc vào sự hiện diện của glucose, GLP-1 chỉ làm tăng tiết insulin trong trường hợp có tăng glucose máu. Đây là lợi điểm đáng kể trong điều trị do cơ chế tác dụng trên, thuốc không gây hạ glucose máu.

Một ưu điểm khác trong điều trị của chất giống GLP-1 là thuốc gây giảm cân (đến 3kg trong các thử nghiệm lâm sàng). Kết quả này là do tác dụng kết hợp chậm voi dạ dày và tác dụng trung ương gây chán ăn và buồn nôn. Nhóm tác giả Mario R Fhlers và cộng sự ở Bệnh viện Nam Stockholm Thụy Điển thực nghiệm bằng truyền GLP-1 dưới da liên tục trên 18 bệnh nhân béo phì sau 5 ngày kết quả lượng thức ăn trung bình giảm 14,8% so với nhóm chứng. Nhóm tác giả kết luận GLP-1 đã làm giảm năng lượng thu nạp và gia tăng sự chán ăn trên người béo phì khỏe mạnh mà không có tác dụng ngoại ý nào đáng kể, mở ra hướng điều trị béo phì cho đối tượng không bị ĐTĐ.

Chất giống incretin có tác dụng trực tiếp bảo tồn khối lượng tế bào beta ở súc vật thí nghiệm. In vitro và in vivo chúng cũng tỏ ra có tác dụng kích thích tăng sinh và giảm quá trình chết tế bào beta.

Một ghi nhận gần đây ở VU University Medical Centre, Amsterdam, Hà Lan cho thấy Exenatide còn có khả năng làm giảm sự tích tụ mỡ ở gan, mở ra hướng điều trị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trong tương lai, bệnh cảnh này thường phối hợp với tình trạng kháng insulin và các yếu tố nguy cơ về tim mạch khác.

“Yếu điểm” của chúng là thuốc không làm thay đổi nồng độ hoặc hoạt động của

incretin trong đường tiêu hóa, thuốc phải cho bằng đường tiêm, và chưa rõ hậu quả lâu dài của sự hoạt hóa thụ thể GLP-1 kéo dài.

Hiện đã có thuốc trên thị trường (Exendin 4 ở Mỹ và Byetta ở Châu Âu). Thuốc chỉ định điều trị phối hợp với các thuốc uống điều trị ĐTĐ khác, dùng cho ĐTĐ tít 2, liều khởi đầu 5µg tiêm dưới da 2 lần/ ngày trước các bữa ăn sáng, chiều, sau đó tăng liều lên 10µg 2 lần/ngày tùy thuộc kết quả kiểm soát glucose huyết và tác dụng phụ (buồn nôn). Thuốc không nên dùng kết hợp với insulin. Do tác dụng làm chậm vơi dạ dày do đó cần điều chỉnh thời gian dùng các thuốc khác thích hợp, nhất là các thuốc điều trị ĐTĐ.

4.2. Ức chế dipeptidyl peptidase 4

DPP4 là men thuộc nhóm peptidase có phạm vi tác dụng rộng. Bởi vì GLP-1 và GIP chỉ được biết là các chất nền của DPP4, vấn đề quan trọng đối với thuốc là ức chế chọn lọc men này mà không ức chế các peptidase khác nhằm hạn chế các tác dụng không mong muốn trên các cơ quan khác. Nhất là tránh ức chế DPP8 và 9 có thể gây độc cho da và thận và ức chế miễn dịch.

Sitagliptin và Vildagliptin là hai chất ức chế đặc hiệu cao đối với DPP4, có thời gian bán hủy dài, cho phép chỉ uống một lần /ngày. Hai giờ sau uống liều duy nhất có thể ức chế hoàn toàn DPP4 và tại thời điểm 24 giờ, sự ức chế vẫn đạt 85%. Trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2, thuốc tạo lập một cách hiệu quả nồng độ GLP-1 lưu thông và sự đáp ứng GLP-1 sau ăn như người không bị ĐTĐ. Nồng độ incretin khi đói thường thấp, nhưng vẫn có thể định lượng được, thuốc cũng có tác dụng làm giảm glucose

máu lúc đói ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2, chủ yếu thông qua giảm tiết glucagon. Thuốc cũng giúp bình thường hóa tình trạng giảm nhạy cảm với glucose của tế bào beta, một tác động góp phần kiểm soát glucose huyết sau ăn.

Trên súc vật ĐTĐ tít 2, sitagliptin và vildagliptin bảo tồn khối lượng và chức năng tế bào beta. Nếu những tác dụng này cũng xảy ra trên bệnh nhân, thuốc sẽ làm chậm hoặc ngăn ngừa sự thương tổn tế bào beta, một diễn tiến thường thấy ở ĐTĐ tít 2.

Ủy ban thuốc thực phẩm (FDA) của Hoa Kỳ đã chấp nhận sitagliptin, dùng kết hợp với tiết thực và thể dục để kiểm soát glucose ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2. Thuốc cũng có thể chỉ định kết hợp với metformin hoặc thiazolidinedione. Sitagliptin cho uống với liều 100mg 1lần/ngày. Nên giảm liều nếu chức năng thận giảm (creatinine clearance 30–50 mL/min, 50 mg 1lần/ngày, creatinine clearance < 30 mL/min, 25 mg 1lần/ngày).

5. TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI

Sự phát triển của các nghiên cứu làm hoàn thiện tác dụng hệ thống thuốc incretin đang rất hấp dẫn. Chúng giúp chúng ta hiểu rõ hơn sinh lý bệnh về sự điều bình glucose ở ĐTĐ tít 2. Căn cứ trên những bằng chứng có được, các thuốc này sẽ cung cấp thêm phương tiện điều trị ĐTĐ tít 2. Điểm đáng lưu ý, chúng ta hy vọng vào khả năng phòng ngừa được hoặc ít ra làm chậm được diễn tiến suy tế bào beta tùy thứ phát. Nếu điều đó là đúng, rõ ràng sự áp dụng điều trị thật sớm cho bệnh nhân ngay trong giai đoạn tiền ĐTĐ là cần thiết. Các nghiên cứu trong tương lai phải trả lời cho được câu hỏi này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Hữu Dàng (2008). Incretin, thuốc mới điều trị bệnh ĐTĐ. Y-học thực hành (Hội nghị ĐTĐ, nội tiết và rối loạn chuyển hóa miền Trung lần thứ VI). Số 616 – 617/2008.
2. Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thủy (2008). Giáo trình Sau Đại học Chuyên ngành Nội tiết và Chuyển hóa. NXB Đại học Huế. 2008. 221 – 245.

3. Exenatide (Byetta) for type 2 diabetes. (2005). Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 47(1210): 45-46.
4. Filip Krag Knop (2007). Incretin hormones and beta-cell function in chronic pancreatitis. Danish Medical Bulletin - No. 3. August 2007. Vol. 54 Page 238.
5. Jana Vrbikova et al. (2008). Incretin levels in polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology, Vol 159, Issue 2, 121-127. Copyright © 2008 by European Society of Endocrinology.
6. Maarten E. Tushuizen et al. (2008). Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. Liver international. Vol 26. Page 1015-1017.
7. Renee E. Amori et al. (2007). Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. JAMA. 2007; 298:194-206.
8. Mario R Ehlers et al (2006). Subcutaneous Recombinant Glucagon-like Peptide-1 Reduce Food intake in Obese Subject. IDF, 19th Annual Diabetes Conference. Cap Town South Africa. Decembre, 2006.

CHẨN ĐOÁN VIRUS HỢP BÀO ĐƯỜNG HÔ HẤP GÂY NHIỄM TRÙNG HÔ HẤP DƯỚI BẰNG KỸ THUẬT RT-PCR TỔ

Lê Văn An⁽¹⁾, Huỳnh Hải Đường⁽¹⁾,

Nguyễn Chiến Thắng⁽¹⁾, Piero Cappuccinelli⁽²⁾

(1) Bộ môn Vi sinh, phòng thí nghiệm Carlo Urbani, Đại học Y Dược Huế,

(2) Viện Vi sinh thực nghiệm và lâm sàng, Đại học Sassari

Tóm tắt

Mục tiêu: Phát triển và áp dụng quy trình kỹ thuật RT-PCR tổ để chẩn đoán virus RSV gây nhiễm trùng hô hấp ở bệnh nhân nhi. **Phương pháp và đối tượng nghiên cứu:** Xây dựng và hiệu chỉnh quy trình kỹ thuật RT-PCR tổ (nested RT-PCR) để khuếch đại vùng gen F của genome RSV, thực hiện thực nghiệm với các mẫu chứng và áp dụng để chẩn đoán với các bệnh phẩm lâm sàng. **Kết quả nghiên cứu:** Kết quả thực hiện với các mẫu chứng cho thấy kỹ thuật khuếch đại đặc hiệu RNA của virus RSV mà không khuếch đại các genome của các tác nhân virus và vi khuẩn gây nhiễm trùng hô hấp thường gặp, ngưỡng xác định của quy trình là 10^2 bản sao. Áp dụng chẩn đoán trên 109 mẫu bệnh phẩm ngoáy họng của bệnh nhi nhiễm trùng hô hấp cho kết quả 27 (tỷ lệ 24,8%) bệnh nhi nhiễm trùng với RSV, trong đó viêm phế quản có 6/30 (20%), viêm tiểu phế quản có 7/26(27%) và viêm phổi là 14/53 (26,4%). **Kết luận:** Kỹ thuật RT-PCR tổ này là một phương pháp chẩn đoán hữu ích và tin cậy để chẩn đoán nhiễm trùng do virus RSV ở đường hô hấp.

Abstract

DETECTION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) IN LOWER ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS BY NESTED REVERSE TRANSCRIPTION- POLYMERASE CHAIN REACTION

Le Van An, Huynh Hai Duong,

Nguyen Chien Thang, Cappuccinelli P

Objective: To develop and apply a nested reverse transcription- polymerase chain reaction (nested RT-PCR) for detection of RSV in lower acute respiratory infections.

Materials and methods: A nested reverse transcription- polymerase chain reaction was used to amplify a sequence of the F gene in the RSV genomic RNA, optimized and compared the sensitivity and specificity of this assay with the control samples and then applied this procedure for diagnosing RSV from clinical samples. **Results:** This nested RT-PCR assay amplified the specific target fragment of RSV RNA and did not amplify any sequence of genomes of the tested common viruses and bacteria causing respiratory infections. The minimal level of detection of this procedure was 10^2 copies/ml. Results for detection of RSV on 109 samples of throat swabs or nasopharyngeal swabs from children with lower respiratory infections showed that twenty seven patients were positive with RSV (24.8%), among which six out of 30 (20%) were with bronchitis, seven out of 26 (27%) were with bronchiolitis and fourteen out of 53 (26.4%) were with pneumonia. **Conclusion:** This nested RT-PCR was found to be useful and reliable for detection of RSV in respiratory infections.