Tổng quan Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch

DOI: 10.59715/pntjmp.1.1.5

# Tình trạng dinh dưỡng bào thai và nguy cơ mắc các bệnh mạn tính không lây ở người trưởng thành

Hoàng Thị Diễm Thúy[1], Phạm Hoàng Thiên Thanh[2]

[1]Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - Bộ môn Nhi
[2]Bệnh viện Hùng Vương - Khoa Sơ sinh

## Tóm tắt

Tình trạng dinh dưỡng bào thai trong lúc lập trình thai có ảnh hưởng đến sự phát triển của các cơ quan; bất cứ biến cố bất lợi nào xảy ra lúc lập trình đều có thể liên quan đến các bệnh lý mạn tính không lây ở tuổi trưởng thành như tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch, đái tháo đường tuýp 2, rối loạn chuyển hóa lipid… Ngoài ra, còn có sự góp phần của môi trường sống và yếu tố nguy cơ sau sinh. Mục đích của bài tổng quan này nhằm cung cấp các nghiên cứu mang tính dịch tễ, kết hợp với cập nhật các giả thuyết liên quan giữa lập trình thai và hội chứng chuyển hóa ở người trưởng thành.

**Từ khóa:** Lập trình thai, suy dinh dưỡng bào thai, giả thuyết Barker, bệnh mạn tính không lây.

## Abstract

**Fetal nutrition condition and the risk of chronic non - infectious diseases in adults**

The fetal programmingmay impact organ growth; any adverse eventsduring intrauterine period can favor chronic no-contagious disease later in life such as vascular disease, hypertension, metabolic syndrome,type 2 diabetes mellitus, dyslipemia… The added impact of lifestyle and other environmental risk factors also contributed to the development of these morbidities. The aim of this review was to provide the epidemiologic studies and updated evidence to support the association between fetal programming and increased prevalence of metabolic syndrome in adulthood.

**Key words:** Fetal programming, fetal malnutrition, Barker hypothesis, chronic non - contagious diseases.

**Ngày nhận bài:** 18/11/2021
**Ngày phản biện:** 16/12/2021
**Ngày đăng bài:** 20/01/2022
**Tác giả liên hệ:** Hoàng Thị Diễm Thúy
**Email:** thuydiemhoanglp@gmail.com.
**ĐT:** 0908235287

## 1. MỞ ĐẦU

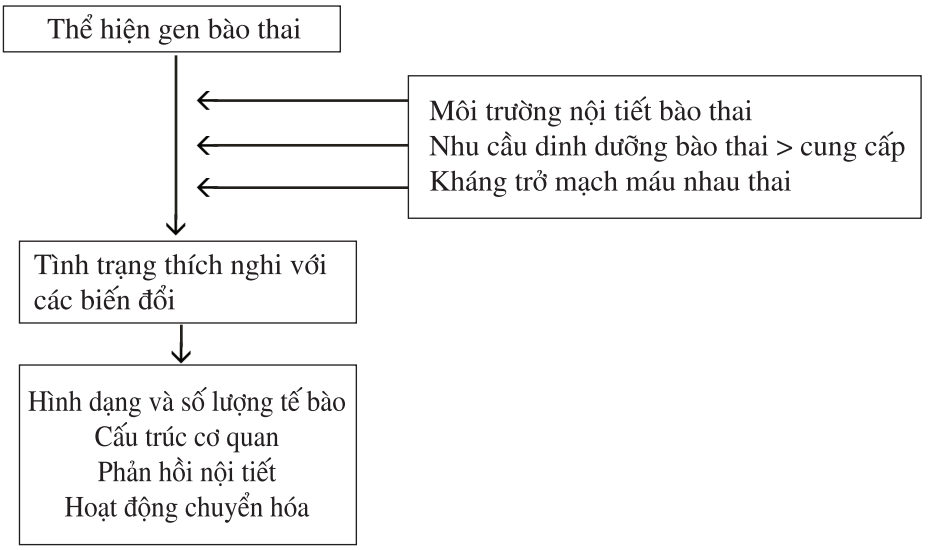
Trong các thập kỷ gần đây, các nghiên cứu thực nghiệm và trên người cùng các nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy có mối liên quan giữa cân nặng lúc sinh theo tuổi thai với các bệnh mạn tính không lây ở người trưởng thành bao gồm bệnh lý tim mạch, nội tiết, chuyển hóa. Các giả thuyết cho rằng bất kỳ biến cố bất lợi nào xảy ra ở thời kỳ bào thai đều có thể đưa đến sự lập trình bất thường gây tổn hại vĩnh viễn trên các mô và cơ quan trong cơ thể.

## 2. LẬP TRÌNH THAI VÀ CÁC GIẢ THUYẾT HIỆN HÀNH

Lập trình thai (fetal programming) diễn ra trong suốt giai đoạn phát triển của phôi và thai, là một quá trình biệt hóa tế bào, chịu sự tương tác của các yếu tố môi trường và vi môi trường của bào thai. Các bất thường vi môi trường của bào thai sẽ làm thay đổi khả năng thể hiện gene, methyl hóa DNA, mật độ receptor, tính nhạy cảm receptor, từ đó thay đổi chuyển hóa tế bào, cấu trúc mô, tái lập ngưỡng đáp ứng trên trục hạ

đồi tuyến yên và ngưỡng đáp ứng stress ở tuyến thượng thận và hệ giao cảm [1, 2].

Giả thuyết Barker cho rằng cấu trúc và chức năng của các nội tạng trong cơ thể chịu sự tác động sâu sắc của lập trình thai; giai đoạn này sẽ quy định các ngưỡng đáp ứng về sinh lý và chuyển hóa ở tuổi trưởng thành. Các nghiên cứu trên người và động vật nhẹ cân lúc sinh cho thấy ngưỡng bài tiết hormone theo trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận và hệ giao cảm thai nhi nhạy cảm hơn, tình trạng này kéo dài đến tuổi trưởng thành làm cho cá thể con bị tăng phơi nhiễm với nguy cơ mắc bệnh tim mạch, nội tiết và chuyển hóa về sau. **(Hình 1)**

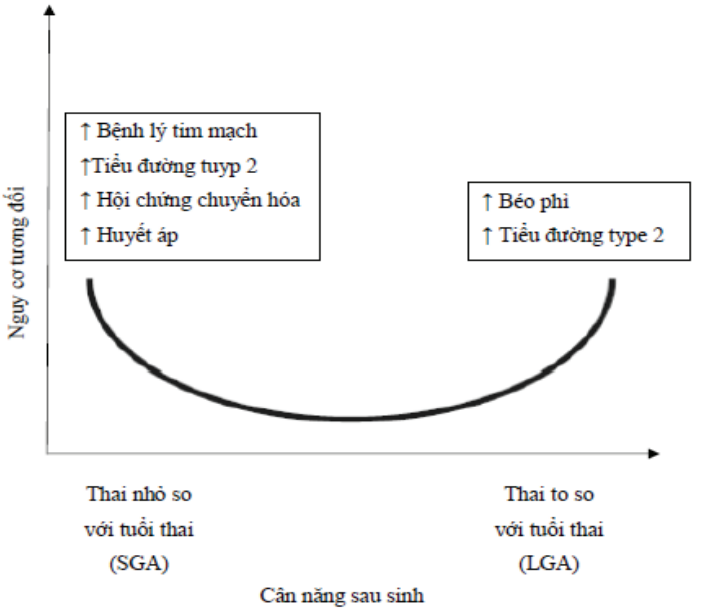



*Hình 1.* Các yếu tố ảnh hưởng đến lập trình thai [3].

Giả thuyết FOAD [4]: bệnh ở người trưởng thành có nguồn gốc từ thai (Fetal Origins of Adult Disease) cũng là một thuật ngữ được sử dụng trong bài này, xuất phát từ giả thuyết Barker. Lúc đầu giả thuyết chỉ đưa ra mối liên hệ giữa bệnh mạch vành ở người trưởng thành với lập trình thai, nhưng sau đó đã xác định cả một khung bệnh lý mạn tính không lây ở người trưởng thành. Giả thuyết này còn đang được nghiên cứu và còn nhiều bàn cãi trong việc quy kết trên người. Tuy nhiên, đa số tác giả tỏ ra đồng thuận và cho rằng lồng ghép giả thuyết này vào bối cảnh rộng của cả quá trình phát triển sẽ tốt hơn là một giả thuyết độc lập [4].

Vai trò của dinh dưỡng - Giả thuyết về kiểu hình "tiện tặn" (Thrifty phenotype hypothesis) [5]

Tình trạng dinh dưỡng của bào thai (liên quan dinh dưỡng của mẹ hoặc hệ thống cung cấp máu cho thai nhi) là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến lập trình thai. Tác giả Hales và cộng sự đã đưa ra giả thuyết này sau khi quan sát thấy tần suất đái tháo đường tuýp 2 cao ở các trẻ có cân nặng lúc sinh thấp [6]. Giả thuyết cho rằng tình trạng suy dinh dưỡng bào thai và trong giai đoạn sơ sinh gây ra thiểu sản tụy nội tiết, từ đó làm giảm bài tiết insuline. Quá trình này là bất hồi phục ngay cả khi dinh dưỡng đầy đủ được tái lập. Nếu sau sinh trẻ được nuôi ăn thừa năng lượng, do bài tiết insuline bị thiếu hụt tương đối và tế bào ngoại biên thì kém nhạy cảm với insuline theo lập trình thai, tình trạng bất dung nạp glucose sẽ xảy ra. Ngược lại, sau sinh nếu trẻ tiếp tục được cung cấp một chế độ dinh dưỡng vừa đủ thì sự thiếu hụt bài tiết insuline sẽ không gây hại. Vậy mấu chốt của giả thuyết này nằm ở điểm thừa cung cấp năng lượng sau sinh trên nền lập trình thai vốn dĩ đã theo điều kiện "thiếu thốn" [7,9]. Ngoài ra, cũng trên cơ sở của giả thuyết này, các cập nhật gần đây cho thấy ở bà mẹ bị tiểu đường, các bất thường về cấu trúc mạch máu làm biến đổi chức năng các cơ quan và làm chậm tăng trưởng trên thai nhi, từ đó, con của họ cũng có nguy cơ bị suy dinh dưỡng bào thai và phát triển thành đái tháo đường tuýp 2 ở tuổi trưởng thành [10] **(Hình 2)**.




*Hình 2.* Mối liên quan giữa bệnh mạn tính không lây và cân nặng lúc sinh theo tuổi thai [10].

**Vai trò của bánh nhau trong lập trình thai [11]**

Các biến đổi làm giảm phát triển bánh nhau như thiếu oxy, phản ứng oxy hóa, nitrite hóa làm thay đổi thể hiện gene điều hòa tăng trưởng thai, từ đó thay đổi lập trình thai và có ảnh hưởng đến tuổi trưởng thành.

**Vai trò của sự thể hiện gene [3]**

Từ các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy con của các bà mẹ chuột được cung cấp chỉ 50% nhu cầu năng lượng lúc mang thai sẽ có tình trạng:

- Tăng thể hiện gene sản xuất homocystein, là phân tử liên quan đến bệnh Alzheimer và bệnh tim mạch.

- Tăng thể hiện mTOR receptor và sterol regulatory element-binding protein 1, đưa đến các rối loạn chuyển hóa lipid, đề kháng insuline, đái tháo đường tuýp 2 và gan nhiễm mỡ không do rượu.

Vai trò của ty thể: sự thay đổi cấu trúc màng ty thể lúc lập trình thai có liên quan đến hiện tượng chết tế bào có lập trình.

## 3. CÁC KẾT QUẢ DỊCH TỄ HỌC

Nghiên cứu đoàn hệ của Osmond, Barker và cộng sự [12,13] từ năm 1911 đến 1930 trên 16.000 người tại Anh cho thấy nhóm trẻ sinh ra nhẹ cân sẽ có tỉ lệ tử vong do bệnh tim mạch cao gấp đôi nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh bình thường. Các nghiên cứu này cũng cho thấy tỉ số số chênh (OR) của hội chứng chuyển hóa cao gấp 18 lần ở nhóm có cân nặng thấp nhất (< 2,5 kg) so với nhóm có cân nặng cao nhất (3,8 kg).

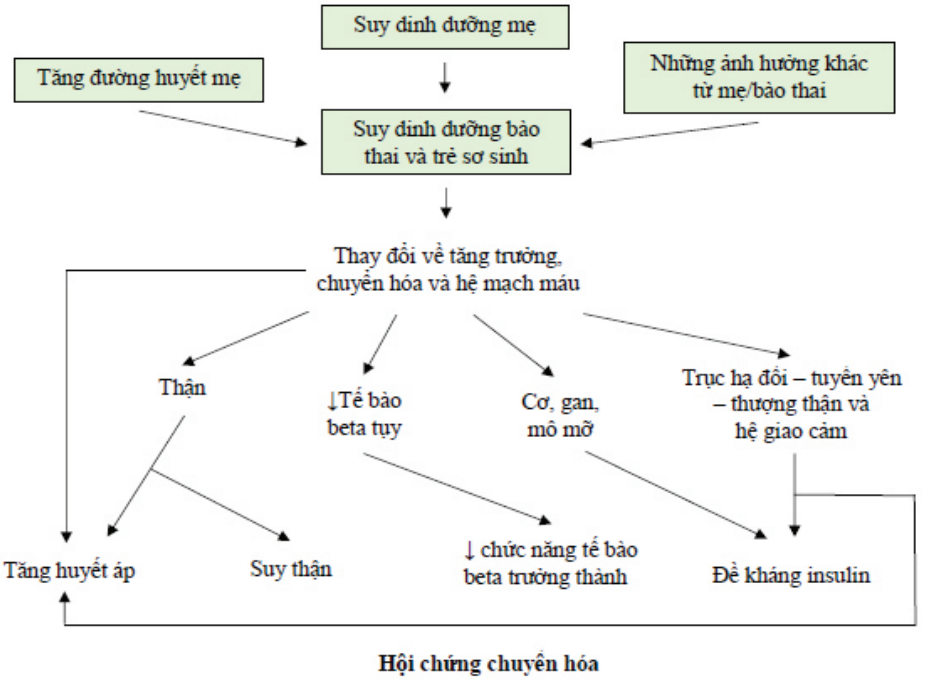
Nghiên cứu tại Thụy Điển trên 15.000 người [14]cũng cho kết quả tương tự, với tỉ lệ đái tháo đường tuýp 2 cao gấp 3 lần trong nhóm có tỉ số cân nặng lúc sinh/ chiều cao lúc sinh thấp.

Trong trận đói lịch sử tại Đan Mạch 1944 - 1945, nghiên cứu cho thấy các bà mẹ có tỉ số protein/carbohydrate giảm trong khẩu phần ăn ở tam cá nguyệt thứ ba thì con có nguy cơ mắc bệnh tim mạch và béo phì ở tuổi trưởng thành cao.

Năm 1996, các tác giả Phần Lan công bố kết quả nghiên cứu hồi cứu trên 13.517 người cho thấy tỉ lệ tử vong do bệnh mạch vành cao gấp 5 lần ở nhóm có tỉ số cân nặng lúc sinh/ chiều cao lúc sinh thấp kèm thừa cân lúc 11 tuổi [15]. Thông qua kết quả này, các tác giả cũng gợi lên giả thuyết các trẻ có cân nặng lúc sinh thấp kèm theo sự "bắt kịp" nhanh là nhóm có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao nhất. Trong bài tổng kết từ 34 nghiên cứu trên 66.000 người từ nhiều chủng tộc khác nhau, tác giả cũng ủng hộ cho các kết quả nói trên [16].

## 4. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH VÀ LẬP TRÌNH THAI

Hội chứng chuyển hóa ở tuổi trưởng thành đặc trưng bởi đề kháng insuline, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tăng fibrinogen được cho là hậu quả của bất thường lập trình thai **(Hình 3)**.




*Hình 3.* Hội chứng chuyển hóa ở người trưởng thành và tình trạng dinh dưỡng thai [3].

Khi đối mặt với tình trạng thiếu dinh dưỡng, thai nhi sẽ thích ứng bằng cách thay đổi sự sản xuất các hormone từ thai và nhau. Đáp ứng đầu tiên là thai nhi tăng hiện tượng dị hóa (catabolism) và tích trữ glucose trong tế bào để bù trừ cho việc thiếu năng lượng. Quá trình chuyển hóa tích trữ glucose tế bào và giảm tốc độ oxy hóa ở mô ngoại biên này vẫn tiếp diễn đến tuổi trưởng thành gây ra hậu quả là tăng đề kháng insuline. ở giai đoạn sau của thai kỳ, kích thước và tỉ lệ phát triển của các nội tạng sẽ bị ảnh hưởng khi có suy dinh dưỡng bào thai: ưu tiên tưới máu não làm giảm kích thước gan và các tạng trong ổ bụng. Về phương diện hormone, thai nhi sẽ giảm sản xuất các hormone cần cho sự đồng hóa như GH, insuline, IGF1; và tăng các hormone của dị hóa như glucocorticoids.Nhóm chất IGF giữ vai trò chủ yếu trong điều hòa tăng trưởng thai nhi. Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa nồng độ IGF1 thấp với sự phát triển về sau của các bệnh tim mạch, tiểu đường tuyp 2, loãng xương [9]. Trẻ suy dinh dưỡng bào thai có nồng độ insuline, IGF1 và IGFBP3 trong máu thấp hơn trẻ bình thường. Nếu trẻ tăng cân nhanh để bắt kịp trong lượng sau sinh, tế bào phải đối mặt với nồng độ các chất này cao trong khi cơ thể vốn quen với nồng độ thấp, dẫn đến đề kháng insuline như một cơ chế tự bảo vệ của tế bào. Người ta cũng xác định có tình trạng tăng đề kháng GH ở các trẻ có suy dinh dưỡng bào thai. Leptin là sản phẩm của tế bào mỡ, có tác dụng ức chế sản xuất insuline, insuline tạo mô mỡ, nhiều tế bào mỡ sẽ làm giảm sản xuất insuline theo trục leptin - mỡ - insuline. Vai trò quan trọng của leptin là giảm sự thèm ăn qua trung gian hạ đồi. Ngoài ra, adiponectin do mô mỡ tiết ra có tác dụng kháng viêm và tăng nhạy cảm insuline. Các nghiên cứu thực nghiệm và trên người đều cho thấy các trẻ suy dinh dưỡng bào thai có tình trạng thừa mỡ - tăng insuline - nồng độ adiponectin thấp - đề kháng leptin, nồng độ leptin cao nhưng không điều hòa được sự bài tiết insuline. Rối loạn leptin làm tăng thèm ăn, dẫn đến béo phì ở tuổi trưởng thành [5].

Thận là cơ quan đặc biệt dễ tổn thương khi có suy dinh dưỡng bào thai, thể hiện qua sự giảm số lượng nephron và kích thước thận. Khi đến tuổi trưởng thành, tốc độ tăng trưởng nhanh vượt quá khả năng của thận vốn được lập trình "tiện tặn", đưa đến ứ muối nước, tăng huyết áp, thay đổi độ lọc cầu thận [17].

Các tác động xấu lên gan người trưởng thành bao gồm không tăng được LDL cholesterol và

tăng fibrinogen. Fibrinogen được tổng hợp tại gan, là chỉ tố đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch, có tương quan nghịch với vòng bụng và cân nặng lúc sinh [17].

Trên hệ tim mạch, có sự thay đổi tính đàn hồi của mạch máu, tăng kháng lực ngoại biên, tim to, phì đại thất trái. Nghiên cứu tại Anh năm 2000 trên trẻ từ 11-14 tuổi cho thấy có mối tương quan nghịch giữa cân nặng lúc sinh và nồng độ triglycerides huyết thanh, và điều này gián tiếp có tác động xấu lên sức khỏe tim mạch [18].

Về phương diện miễn dịch, nghiên cứu của McDade và công sự năm 2001 trên 103 người trưởng thành có tiền căn nhẹ cân so với tuổi thai cho thấy nồng độ thymopoietin giảm hơn so với nhóm chứng. Thymopoietin là hormone tham gia vào quá trình trưởng thành của lympho T và liên quan đến khởi phát các bệnh tự miễn [19].

Việc tăng nguy cơ loãng xương ở tuổi trưởng thành trên trẻ bị suy dinh dưỡng bào thai được quy kết cho sự thay đổi tính nhạy cảm của đĩa tăng trưởng với GH và cortisol.

## 5. KẾT LUẬN

Trong bối cảnh bệnh tim mạch và đái tháo đường tuýp 2 đang ngày càng tăng và là nguyên nhân hàng đầu của tử vong trên toàn cầu, các giả thuyết về mối liên quan giữa lập trình thai với các bệnh mạn tính không lây có ý nghĩa quan trọng, tác động hữu ích thông qua việc ngăn ngừa suy dinh dưỡng bào thai.Tuy nhiên, cho đến nay điều này còn là giả thuyết và mở ra nhiều hướng nghiên cứu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Cunningham S, Cameron IT. Consequences of fetal growth restriction during childhood and adult life. Current Obstetrics & Gynaecology. 2003;13(4):212-7.
2. Godfrey KM. The role of the placenta in fetal programming-a review. Placenta. 2002;23 Suppl A:S20-7.
3. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. Obstetrics & gynecology science. 2017;60(6):506-19.
4. Skogen JC, Overland S. The fetal origins of adult disease: a narrative review of the epidemiological literature. JRSM short reports. 2012;3(8):59.
5. Ramírez-VélezR.[Inuterofetalprogramming and its impact on health in adulthood]. Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion. 2012;59(6):383-93.
6. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ (Clinical research ed). 1991;303(6809):1019-22.
7. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1997;13(9):807-13.
8. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. British medical bulletin. 2001; 60:5-20.
9. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia. 1992;35(7):595-601.
10. Phillips DI, Hirst S, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Fetal growth and insulin secretion in adult life. Diabetologia. 1994;37(6):592-6.
11. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia. 1993;36(1):62-7.
12. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. International journal of epidemiology. 2002;31(6):1235-9.
13. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. BMJ (Clinical research ed). 1993;307(6918):1519-24.
14. Leon DA, Lithell HO, Vâgerö D, Koupilová

I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. BMJ (Clinical research ed). 1998;317(7153):241-5.

15. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. BMJ (Clinical research ed). 1996;312(7028):406-10.
16. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. Journal of hypertension. 1996;14(8):935-41.
17. World Health O. Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition : evidence and implications for policy and intervention strategies/prepared by Hélène Delisle. Geneva: World Health Organization; 2001.
18. Morley R, Harland P, Law CM, Lucas A. Birthweight and social deprivation: influences on serum lipids and fibrinogen. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2000;89(6):703-7.
19. McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, Adair LS. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. The Journal of nutrition. 2001;131(4):1225-31.