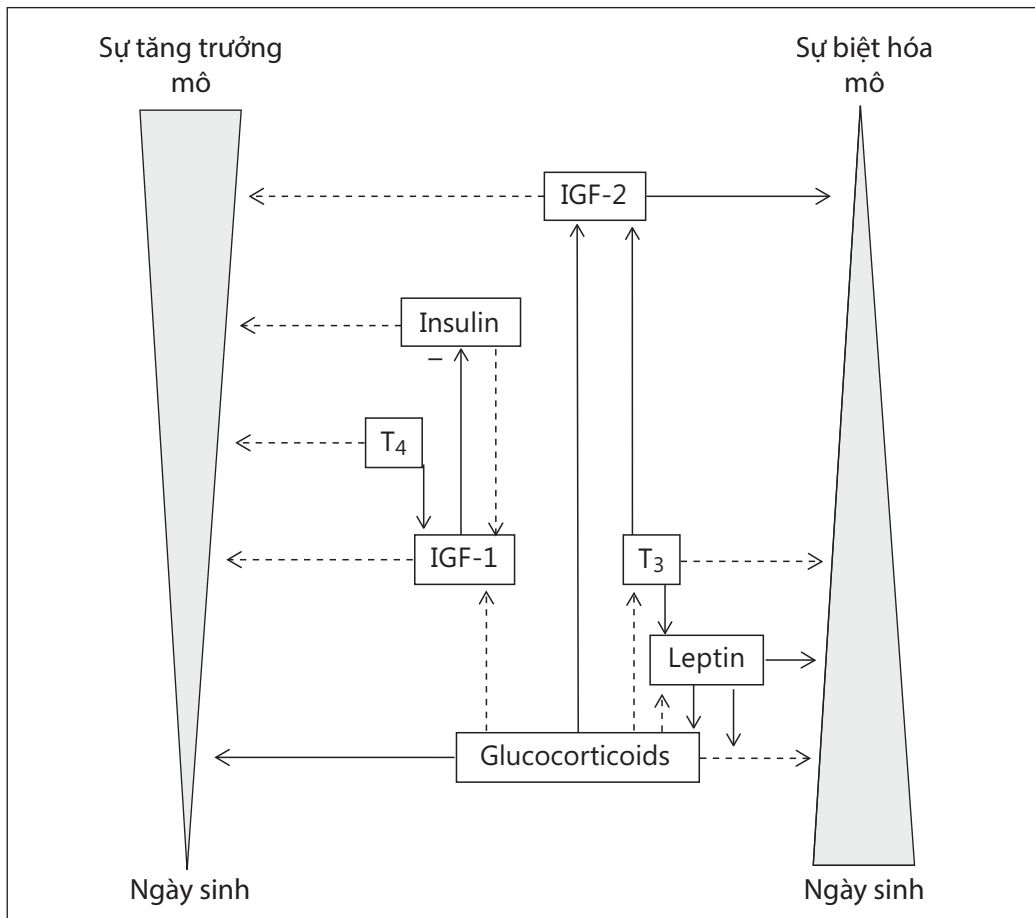


Các Tương Tác của Nội Tiết Tố Trong Việc Kiểm Soát Sự Tăng Trưởng của Bào Thai

Abigail L. Fowden and Alison J. Forhead

Các hormon có thể vừa kích thích vừa ức chế sự tăng trưởng của bào thai trong tử cung. [1] Chúng hoạt động như các tín hiệu của môi trường và của quá trình trưởng thành trong việc điều hòa sự tăng trưởng và biệt hóa của các mô cơ quan trong bào thai vào cuối thời kỳ mang thai, từ đó đảm bảo sự phát triển của bào thai là thích hợp với lượng chất dinh dưỡng được cung cấp và tối ưu cho sự sống còn khi sinh. Chúng cũng có thể làm thay đổi các đặc điểm hình thái và chức năng của nhau thai, nhau thai là nguồn cung cấp chất dinh dưỡng chính cho sự phát triển của bào thai. [2] Các hormon điều hòa tăng trưởng chính là: insulin, các yếu tố tăng trưởng giống insulin (Insulin-like growth factors -IGFs), các hormon tuyến giáp, glucocorticoid, và có thể là cả leptin (hình 1). Các hormon này gây nhiều tương tác trong việc kiểm soát sự tăng trưởng và phát triển của bào thai, cả quá trình chuyển hoá và thông qua quá trình điều hòa hoạt tính sinh học của chính tế bào chứa chúng.

Insulin là cần thiết cho sự phát triển bình thường của bào thai. Thiếu hụt insulin trong tử cung làm chậm phát triển đối xứng bào thai trong tử cung (IUGR), nhưng có rất ít ảnh hưởng trên kiểu hình của nhau thai hoặc sự tăng trưởng của bào thai trong gian đoạn trước khi sinh (bảng 1). Insulin kích thích tế bào sử dụng glucose và axit amin, làm tăng tính sẵn có của chúng trong tế bào để phát triển mô cơ quan. Các hormon tuyến giáp cũng kích thích sự tăng trưởng của bào thai thông qua các tác động đồng hóa trên quá trình chuyển hoá của bào thai. Chúng điều hòa quá trình chuyển hoá có oxy; do đó, tạo năng lượng cho sự tăng trưởng của tế bào.³ Các hormon này cũng có các tác động trên quá trình biệt hóa mô cơ quan ở giai đoạn phát triển quan trọng và trong giai đoạn trước khi sinh, là khoảng thời gian rất cần thiết cho sự sống còn của trẻ sơ sinh. [1] Do đó, giảm sản xuất các hormon tuyến giáp của bào thai gây ra IUGR không đối xứng với các hệ quả tiêu cực, đặc biệt là trên sự phát triển của hệ cơ xương ở các loài mà khả năng thẩm qua nhau thai của các hormon này là thấp (bảng 1). Một phần, các tác động kích thích tăng trưởng của insulin và của các hormon tuyến giáp được thực hiện qua trung gian là các IGFs, có tác dụng đồng hóa tương tự trong sự chuyển hoá của bào thai. [4] Các *IGFs*, *IGF-1* và *IGF-2*, cũng là các yếu tố phân bào, có tác dụng điều hòa chu kỳ tế bào, và cân bằng giữa tăng sinh tế bào và biệt hóa tế bào trong mối tương quan với tình trạng dinh dưỡng và nội tiết hiện có (bảng 1). Các yếu tố tăng trưởng này cũng có một vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự phát triển và khả năng vận chuyển chất dinh dưỡng của nhau thai. [2] Nói chung, các hormon kích thích tăng trưởng có tác động đồng hóa trong quá trình chuyển hoá của bào thai, và hoạt động như các bộ cảm biến dinh dưỡng để gắn kết tốc



Hình 1. Giản đồ mô tả các tác động và các tương tác của các hormon khác nhau trong việc kiểm soát sự tăng trưởng và biệt hóa của mô cơ quan trong bào thai cừu ở giai đoạn cuối thai kỳ. Sự tăng trưởng của mô cơ quan giảm đi, trong khi sự biệt hóa của mô cơ quan lại tăng lên khi đến gần ngày sinh. Các tác động kích thích được biểu diễn bằng các mũi tên màu xám nhạt, trong khi các tác động ức chế được biểu diễn bằng các mũi tên màu xám đậm. Đường liền nét biểu thị các tác động đã biết, trong khi đường đứt nét biểu thị các tác động tiềm ẩn. Dữ liệu lấy từ tài liệu tham khảo [1 – 5].

độ tăng trưởng của bào thai với sự sẵn có của các chất dinh dưỡng trong tử cung.[1, 3]

Ngược lại, glucocorticoid ức chế sự tăng trưởng của bào thai trong tử cung nhưng lại rất cần thiết cho sự biệt hóa mô cơ quan để chuẩn bị cho quá trình sinh nở. Thiếu chúng vào giai đoạn cuối của thai kỳ sẽ làm tăng cân nặng của bào thai, trong khi truyền cortisol trước khi sinh lại gây IUGR trong bào thai cừu (bảng 1). Glucocorticoid chịu trách nhiệm cho việc làm giảm tự nhiên tốc độ tăng trưởng khi gần đến ngày sinh và có thể góp phần gây IUGR trong các điều kiện bất lợi làm tăng nồng độ glucocorticoid trong bào thai. Chúng cũng làm giảm sự tăng trưởng, khả năng vận chuyển chất dinh dưỡng và chức năng nội tiết của nhau thai với các hệ quả là ảnh hưởng đến việc cung cấp các chất dinh dưỡng và các yếu tố tăng trưởng cần thiết cho sự phát triển của mô cơ quan. Ngoài ra, chúng cũng kích hoạt quá trình tân tạo đường, ly giải protein, và quá trình oxy hóa axit amin; điều này sẽ làm hạn chế

Bảng 1. Các tác động của việc thay đổi các nồng độ hormon trên quá trình tăng trưởng, phát triển và các tương tác của các nội tiết tố ở bào thai cừu trong giai đoạn cuối thai kỳ

Hormone	Phương pháp	Tăng trưởng (% bình thường khi sinh)		Các mô cơ quan bị ảnh hưởng	Các tương tác của nội tiết tố
		Cân nặng	CRL		
Insulin	Cắt bỏ tuyến tụy	70	90	lách, tuyến ức, gan	↓ IGF-1 huyết tương
IGF-1	Bổ sung	100-120	100	tăng mô mỡ	↓ insulin huyết tương, nồng độ IGF-2 huyết tương không thay đổi
	Bổ sung	100	100	gan, phổi, tim, thận, thương thận	↓ biểu hiện IGF1 và IGF2 ở gan
Các hormon tuyến giáp	Cắt bỏ tuyến giáp	70	90	ngang lông, phổi, cơ xương, gan, tuyến thượng thận, xương, tim, TKTV, TKTW	↑ leptin, norepinephrine huyết tương
					↑ biểu hiện IGF1 ở gan trước khi sinh
					↓ biểu hiện IGF1 ở cơ trước khi sinh
					↓ biểu hiện GHR ở cơ trước và ngay khi sinh
					↓ biểu hiện GHR ở gan khi sinh
					↑ biểu hiện leptin ở mô mỡ
					↑ biểu hiện GHR và IGF1 ở gan
Leptin	Bổ sung T ₃	100	100	gan	nồng độ insulin, T ₄ , T ₃ , cortisol huyết tương không đổi trước khi sinh
	Bổ sung	100	100	gan, mô mỡ	↓ cortisol huyết tương khi sinh
Cortisol	Cắt bỏ tuyến thượng thận	115	110	gan, phổi, ruột, tuyến yên, tim	↑ thụ thể IGF type 1 ở mô mỡ
					↓ leptin và T ₃ huyết tương khi sinh
					↑ biểu hiện IGF2 ở gan và cơ khi sinh
					↓ biểu hiện GHR và IGF1 khi sinh
					↓ biểu hiện leptin ở mô mỡ khi sinh
					↑ leptin và T ₃ huyết tương
					↓ rT ₃ , nồng độ IGF-1 không thay đổi
	Bổ sung	80-85	90	gan, phổi, ruột, não, tim, cơ xương, nhau thai	↓ biểu hiện IGF2 ở gan và cơ
					↑ biểu hiện GHR và IGF1 ở gan
					↑ biểu hiện leptin ở mô mỡ

Dữ liệu lấy từ tài liệu tham khảo [1-5]. CRL = Chiều dài từ đỉnh đầu đến mông; TKTV = Thần kinh thực vật; TKTW = Thần kinh trung ương.

thêm sự tăng trưởng của mô cơ quan mới. [5] Hơn nữa, glucocorticoid kích thích sự biệt hóa về hình thái và chức năng của một loạt các mô cơ quan của bào thai. Các tác động này của glucocorticoid là trực tiếp thông qua các thay đổi trong việc biểu hiện gen, và gián tiếp thông qua các thay đổi trong hoạt tính của hệ nội tiết như IGFs, leptin và các hormon tuyến giáp (hình 1). Trên thực tế, leptin có thể có tác động ngang bằng với các tác động trên sự tăng trưởng của glucocorticoid trong một số mô cơ quan trong giai đoạn cuối của thai kỳ. Vì vậy, các hormon ức chế sự tăng trưởng thường là dị hóa và làm giới hạn sự tăng trưởng của mô cơ quan nhưng có thể kích thích sự biệt hóa mô cơ quan để tối đa hóa cơ hội sống còn. Do đó, có nhiều tương tác phức tạp tồn tại giữa các hormon trong việc điều hòa sự tăng trưởng của bào thai (hình 1), điều này có thể gây nên các hệ quả về kiểu hình lâu dài sau khi sinh. [1]

Tài Liệu Tham Khảo

- 1 Fowden AL, Forhead AJ: Hormones as epigenetic signals in developmental programming. *Exp Physiol* 2009;94:607–625.
- 2 Vaughan OR, Sferruzzi-Perri AN, Coan PM, Fowden AL: Environmental regulation of placental phenotype: implications for fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 2012;24:80–96.
- 3 Fowden AL, Forhead AJ: Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004;127:515–526.
- 4 Fowden AL: The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta* 2003;24:803–812.
- 5 Fowden AL, Li J, Forhead AJ: Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long term consequences of the life insurance? *Proc Nutr Soc* 1998;57:113–122.