

Nghiên cứu tổng quan

TIỀM NĂNG CỦA DẪN CHẤT KHÁNG VIÊM KHÔNG
STEROID TRONG ĐIỀU HÒA ĐƯỜNG HUYẾT
Ở ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2POTENTIAL OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY
DRUG DERIVATIVES FOR BLOOD GLUCOSE REGULATION
IN TYPE 2 DIABETES MELLITUSNguyễn Thanh Trang^{1,*}, Nguyễn Thị Trâm¹¹Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng, TP. Đà Nẵng, Việt Nam*Tác giả liên hệ | Corresponding author: nthanhtrang@dhktyduocdn.edu.vn

TÓM TẮT

Đái tháo đường típ 2 là bệnh lý rối loạn chuyển hóa phổ biến, đặc trưng bởi tác động qua lại giữa tăng glucose máu và viêm mạn tính. Bài tổng quan được thực hiện theo hình thức tổng quan mô tả, dựa trên phân tích và tổng hợp các tài liệu khoa học liên quan nhằm làm rõ vai trò của viêm trong cơ chế bệnh sinh đái tháo đường cũng như tác động của thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs). Các dữ liệu lâm sàng và tiền lâm sàng cho thấy NSAIDs giảm cytokine tiền viêm, giảm kháng insulin và bảo vệ tế bào beta. Biến đổi cấu trúc NSAIDs nhằm tăng hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase được xem là hướng đi mới để cải thiện hiệu quả kiểm soát đường huyết. Những dữ liệu này gợi ý NSAIDs và dẫn chất của NSAIDs có tiềm năng trở thành chiến lược trị liệu kép cho đái tháo đường típ 2. Tuy nhiên, tác dụng phụ trên tim mạch, thận và đường tiêu hóa vẫn là rào cản hạn chế việc sử dụng dài hạn. Vì vậy, cần tập trung nghiên cứu lâm sàng để đánh giá toàn diện hiệu quả và độ an toàn, song song với việc tối ưu hóa cấu trúc của NSAIDs.

Từ khóa: đái tháo đường, NSAIDs, ức chế enzym α -glucosidase, viêm.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus is a prevalent metabolic disorder characterized by a bidirectional relationship between hyperglycemia and chronic inflammation. This narrative review was conducted through the analysis and synthesis of relevant scientific literature to elucidate the role of inflammation in the pathogenesis of diabetes and the therapeutic effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Evidence from preclinical and clinical studies indicates that NSAIDs reduce pro-inflammatory cytokines, improve insulin resistance, and protect pancreatic beta cells. Structural modification of NSAIDs to enhance their α -glucosidase inhibitory activity has emerged as a promising strategy for glycemic control. These findings suggest that NSAIDs and their derivatives may represent a potential dual-action therapeutic approach for Type 2 Diabetes Mellitus. However, adverse effects on the cardiovascular, renal, and gastrointestinal systems remain major limitations to long-term use. Therefore, further clinical studies and rational structure optimization are required to comprehensively evaluate their efficacy and safety.

Keywords: α -glucosidase enzyme inhibition, diabetes, inflammation, NSAIDs.

Received: 04/12/2025 |

Accepted: 10/02/2026 |

Published: 03/03/2026 |

©The author. This **open-access** work is licensed under a [CC BY 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh lý rối loạn chuyển hóa mạn tính, đặc trưng bởi tình trạng tăng đường huyết do thiếu hụt về tiết insulin và/hoặc hoạt động của insulin bị suy giảm. Lượng đường trong máu cao là nguyên nhân gây tổn thương và rối loạn chức năng nhiều mô và cơ quan trong cơ thể, dẫn đến các biến chứng mạch máu nhỏ như bệnh thận, bệnh võng mạc và biến chứng mạch máu lớn như bệnh mạch vành, đột quỵ.¹ Theo Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF) năm 2025, có 11,10% dân số trưởng thành (20-79 tuổi) đang sống chung với căn bệnh này. Dự đoán đến năm 2050 có khoảng 853 triệu người sẽ mắc bệnh ĐTĐ, tăng 46%.² Kết quả điều tra của Bộ Y tế năm 2023 cho thấy Việt Nam có khoảng 7 triệu người mắc ĐTĐ, đáng lo ngại là hơn 55% trong số này đã xuất hiện các biến chứng.³

Kiểm soát đường huyết tối ưu là nền tảng trong điều trị ĐTĐ nhằm phòng ngừa các biến chứng. Để đạt được mục tiêu này, có thể sử dụng đơn trị liệu hoặc phối hợp các nhóm thuốc gồm sulfonylurea, biguanid, thiazolidinedion, thuốc ức chế enzym α -glucosidase, thuốc chủ vận thụ thể glucagon-like peptide-1 (GLP-1 receptor agonists), thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 inhibitors) và thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2i).¹ Bên cạnh hiệu quả lâm sàng, các nhóm thuốc điều trị đái tháo đường vẫn tiềm ẩn nguy cơ gây tác dụng không mong muốn, chẳng hạn chủ vận thụ thể GLP-1 liên quan đến rối loạn tâm thần và SGLT2i liên quan đến nhiễm trùng tiết niệu và nhiễm toan ceton.^{4,5} Ngoài ra, kiểm soát đường huyết kém còn làm tăng chi phí điều trị.⁶ Vì vậy tìm kiếm các dẫn

chất mới hỗ trợ điều trị ĐTĐ là một vấn đề cấp thiết.

Các nghiên cứu đã chứng minh mối liên hệ chặt chẽ giữa viêm mạn tính và ĐTĐ, đặc biệt ở bệnh nhân béo phì.^{7,8} Nồng độ glucose trong máu cao kích hoạt phản ứng viêm, tăng giải phóng cytokine gây viêm, dẫn đến rối loạn chức năng tế bào beta, kháng insulin và tiến triển các biến chứng mạch máu. Giảm hoạt hóa quá trình viêm có thể giảm kháng insulin, cải thiện chuyển hóa glucose và giảm tiến triển bệnh. Tuy nhiên, các liệu pháp đơn đích hiện tại đã cho thấy hạn chế trong việc kiểm soát đồng thời hai vấn đề này. Do đó, các hướng nghiên cứu mới tập trung thiết kế các phân tử tác động đa đích để đạt hiệu quả điều trị tối ưu.

Trong bối cảnh đó, các dẫn chất thuộc nhóm thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) gần đây được quan tâm phát triển nhờ tác dụng kháng viêm kết hợp điều hòa chuyển hóa glucose. Bài tổng quan này làm rõ mối liên hệ giữa viêm và ĐTĐ, cơ chế kiểm soát đường huyết của NSAIDs và tổng hợp các nghiên cứu biến đổi cấu trúc của NSAIDs nhằm tăng cường hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase. Khác với các công bố trước đây thường phân tích riêng lẻ tác dụng hạ đường huyết hoặc kháng viêm của NSAIDs, bài viết này tập trung vào chiến lược thiết kế dẫn chất đa đích, góp phần mở ra hướng tiếp cận mới giúp kiểm soát toàn diện ĐTĐ típ 2.

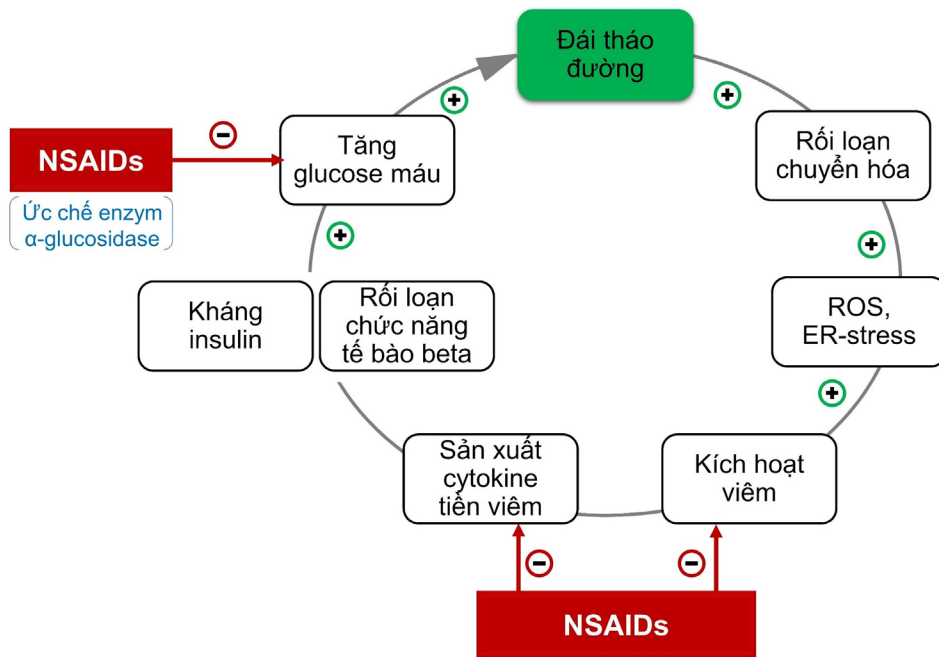
II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Mối liên hệ giữa viêm mạn tính và đái tháo đường típ 2

Mối quan hệ hai chiều giữa viêm mạn tính và ĐTĐ típ 2 là một cơ chế phức tạp. Các rối loạn chuyển hóa đặc trưng của ĐTĐ như tăng

glucose máu, rối loạn lipid đều có thể kích hoạt phản ứng viêm. Ngược lại, viêm làm tăng tình trạng kháng insulin và trầm trọng thêm bệnh. Do

đó, viêm không chỉ là hậu quả mà còn là yếu tố thúc đẩy bệnh ĐTĐ tip 2 (Hình 1).⁹



Hình 1. Mối liên hệ hai chiều giữa viêm mạn tính và đái tháo đường tip 2: can thiệp của NSAIDs trên cơ chế viêm và chuyển hóa

Các bất thường chuyển hóa trong ĐTĐ tip 2 là yếu tố chính gây ra viêm mô mạn tính thông qua việc thúc đẩy sự hình thành các loại oxy phản ứng (Reactive Oxygen Species - ROS) và gây stress lưới nội chất (ER-stress) trong tế bào, đặc biệt là tế bào beta tuyến tụy. Khi nồng độ glucose trong máu cao cùng với acid béo tự do (Free Fatty Acids - FFAs) đi vào tế bào beta, các yếu tố này kích hoạt các con đường truyền tín hiệu viêm như Inhibitory kappa B Kinase beta (I κ B β) và Jun N-terminal kinase (JNK). I κ B β tiếp tục hoạt hóa yếu tố phiên mã Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B), từ đó kích thích sản xuất và giải phóng các chất trung gian tiền viêm như Interleukin-1 beta (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) và nhiều cytokine/chemokine phụ thuộc IL-1 khác. Bên cạnh đó, ở những đối tượng béo phì kèm ĐTĐ tip 2, số lượng đại thực bào trong mô mỡ

tăng đáng kể, đóng vai trò là nguồn chính giải phóng lượng lớn cytokine gây viêm.^{7,9}

Viêm mạn tính đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của ĐTĐ tip 2, chủ yếu thông qua việc làm suy giảm chức năng tế bào beta và đề kháng insulin. Cơ chế này liên quan đến các cytokine tiền viêm như IL-1 β , TNF- α , IL-6, được giải phóng chủ yếu từ đại thực bào M1 trong mô mỡ. Việc sản xuất quá mức TNF- α và IL-6 gây kháng insulin ở gan, cơ và mô mỡ ngoại vi. Trong khi đó, IL-1 β và IL-6 có thể khuếch đại phản ứng viêm tại tiểu đảo tụy, tăng stress nội bào và thúc đẩy quá trình apoptosis của tế bào beta, dẫn đến giảm tiết insulin. Khi tế bào beta không thể bù trừ đầy đủ bằng cách tăng tiết insulin, bệnh ĐTĐ tip 2 sẽ phát triển và tiến triển nặng hơn. Vì vậy, các cytokine tiền viêm được xem là chỉ dấu quan trọng cho mức độ tiến triển bệnh ĐTĐ tip 2.^{7,9}

Như vậy, mối liên hệ giữa ĐTĐ típ 2 và viêm mạn tính tạo thành một vòng xoắn bệnh lý, trong đó rối loạn chuyển hóa và viêm thúc đẩy và khuếch đại lẫn nhau. Điều này củng cố quan điểm rằng ĐTĐ típ 2 không chỉ là rối loạn chuyển hóa đơn thuần mà còn liên quan đến rối loạn điều hòa miễn dịch và viêm mạn tính. Với mối liên hệ chặt chẽ này, các tác nhân kháng viêm, đặc biệt là NSAIDs, được xem là một hướng tiếp cận tiềm năng nhờ giảm kháng insulin và điều hòa các đường truyền tín hiệu viêm liên quan đến rối loạn chuyển hóa.

2. Cơ chế kiểm soát đường huyết của NSAIDs

Prostaglandin E₂ (PGE₂) là prostanoid nội sinh được hình thành từ acid arachidonic dưới tác động của enzym cyclooxygenase-1 (COX-1) và cyclooxygenase-2 (COX-2). Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng PGE₂ có khả năng ức chế tiết insulin do glucose kích thích ở tế bào beta tuyến tụy. Do đó, ức chế hoạt động của COX-1 hoặc COX-2 được kỳ vọng làm giảm nồng độ PGE₂ và qua đó tăng tiết insulin. Theo nghiên cứu *in vitro* của Cheng Luo và cộng sự, chất ức chế chọn lọc COX-2 như celecoxib làm tăng giải phóng insulin khi có sự kích thích của glucose.¹⁰ Trong đái tháo đường, PGE₂ tăng cao kích hoạt thụ thể EP3 (Prostaglandin E receptor 3), gây giảm cAMP và ức chế tiết insulin. Sodium salicylate giúp kiểm soát đường huyết bằng cách ức chế COX-2, làm giảm nồng độ PGE₂. Việc ức chế trục PGE₂/EP3 giúp phục hồi chức năng tế bào beta, tăng tiết insulin và cải thiện đáp ứng với các liệu pháp như GLP-1.¹¹

Salsalate là một NSAID thuộc nhóm salicylate đã được chứng minh có khả năng

tăng độ nhạy insulin và giảm glucose máu bằng cách ức chế con đường tín hiệu NF-κB, từ đó giảm sản xuất cytokine tiền viêm và hạn chế phản ứng viêm mạn tính liên quan đến ĐTĐ típ 2. Bên cạnh đó, salsalate còn giảm thải trừ insulin giúp cải thiện đường huyết thông qua cơ chế không liên quan đến viêm. Thử nghiệm kéo dài 48 tuần cho thấy thuốc dung nạp tốt, mặc dù có tăng nhẹ cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp và albumin niệu nhưng cả hai thông số này đều trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc. Salsalate là một liệu pháp hỗ trợ tiềm năng với chi phí thấp trong điều trị ĐTĐ típ 2 nhưng cần thêm các nghiên cứu dài hạn để đánh giá an toàn tim mạch và thận, cũng như hiệu quả bền vững.⁸

Một số NSAIDs có khả năng hạ đường huyết bằng cách ức chế kênh kali nhạy cảm với ATP (K_{ATP}) trên màng tế bào beta tuyến tụy, dẫn đến khử cực màng tế bào, tăng nồng độ Ca²⁺ nội bào và cuối cùng tăng tiết insulin. Cơ chế này tương tự như của một số thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurea.¹² Nghiên cứu của Ming-Hsun Lin và cộng sự (2022)¹³ cho thấy sử dụng NSAIDs có liên quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2. Bệnh nhân điều trị bằng NSAIDs có nguy cơ mắc ĐTĐ thấp hơn 69% so với nhóm đối chứng sử dụng tramadol. Một trong những cơ chế được đề xuất là NSAIDs ngăn sự lắng đọng amyloid chứa amylin - yếu tố góp phần thoái hóa tế bào beta tuyến tụy. Nhờ đó, tế bào beta được bảo vệ, duy trì chức năng tiết insulin và làm chậm tiến triển của bệnh. Một nghiên cứu mới đây đã chứng minh ibuprofen và naproxen có khả năng ức chế sự hoạt hóa thụ thể vị ngọt TAS1R2-TAS1R3 bởi đường ở người, giúp điều hòa chuyển hóa

glucose và giảm nguy cơ mắc ĐTĐ khi sử dụng lâu dài.¹⁴ Các nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận một số tác động bổ sung của NSAIDs lên điều hòa glucose và chuyển hóa năng lượng. Một số NSAIDs như diclofenac, benzydamin, ketorolac có khả năng ức chế hoạt động của

enzym α -glucosidase ở ruột, làm giảm quá trình thủy phân carbohydrat thành glucose, từ đó hạn chế hấp thu glucose và giảm đường huyết sau ăn. Cơ chế này không phụ thuộc COX và tương tự cơ chế của acarbose, dù hiệu lực hạ đường huyết yếu hơn.¹⁵

Bảng 1. Tổng quan các nghiên cứu về tác dụng kiểm soát đường huyết của NSAIDs

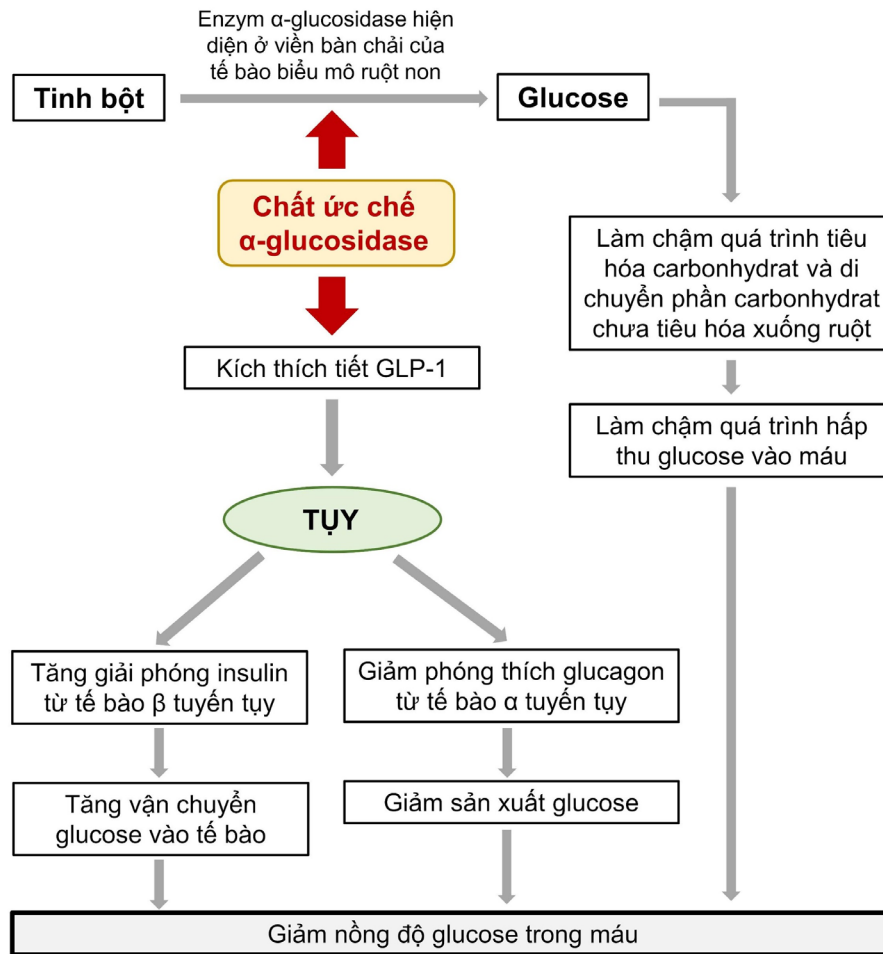
Cơ chế được đề xuất	NSAIDs được đề cập
Giảm sản xuất PGE ₂ , tăng tiết insulin ^{10,11}	celecoxib, sodium salicylate
Ức chế con đường tín hiệu NF- κ B, giảm sản xuất cytokine, cải thiện độ nhạy insulin và giảm thải trừ insulin ⁸	salsalate
Ức chế kênh kali nhạy cảm với ATP, tăng tiết insulin ¹²	ibuprofen, acid meclofenamic, acid acetylsalicylic, acid flufenamic
Ngăn chặn sự lắng đọng amyloid chứa amylin, bảo vệ tế bào beta tuyến tụy ¹³	aspirin, ketoprofen, ibuprofen, indomethacin, celecoxib, rofecoxib
Ức chế sự hoạt hóa thụ thể vị ngọt TAS1R2-TAS1R3 ¹⁴	ibuprofen, naproxen
Ức chế enzym α -glucosidase ở ruột ¹⁵	diclofenac, benzydamin, ketorolac

Chú dẫn: Các cơ chế được đề xuất dựa trên các nghiên cứu đã công bố. NSAIDs: *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*; PGE₂: *prostaglandin E₂*; NF- κ B: *Nuclear Factor-kappa B*; TAS1R2-TAS1R3: thụ thể vị ngọt.

3. NSAIDs và hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase

α -amylase và α -glucosidase là hai enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa carbohydrat trong hệ tiêu hóa. Enzym α -glucosidase nằm trên bề mặt niêm mạc ruột non, tham gia xúc tác phản ứng thủy phân liên kết α -1,4-glycosid của oligosaccharid và disaccharid thành glucose để dễ dàng hấp thu vào máu.^{16,17} Thuốc ức chế α -glucosidase là nhóm thuốc điều trị ĐTĐ tít 2 đường uống, có

tác dụng ức chế cạnh tranh enzym α -glucosidase, làm chậm quá trình phân giải carbohydrat phức tạp thành glucose. Hậu quả là một phần carbohydrat chưa tiêu hóa sẽ di chuyển xuống các đoạn xa hơn của ruột non và đại tràng, từ đó làm chậm tốc độ hấp thu glucose vào máu và góp phần kiểm soát đường huyết sau ăn. Ngoài ra, carbohydrat ở ruột già có thể kích thích tế bào L tiết GLP-1, một hormon có lợi trong việc kiểm soát đường huyết và giảm cảm giác thèm ăn (Hình 2).¹

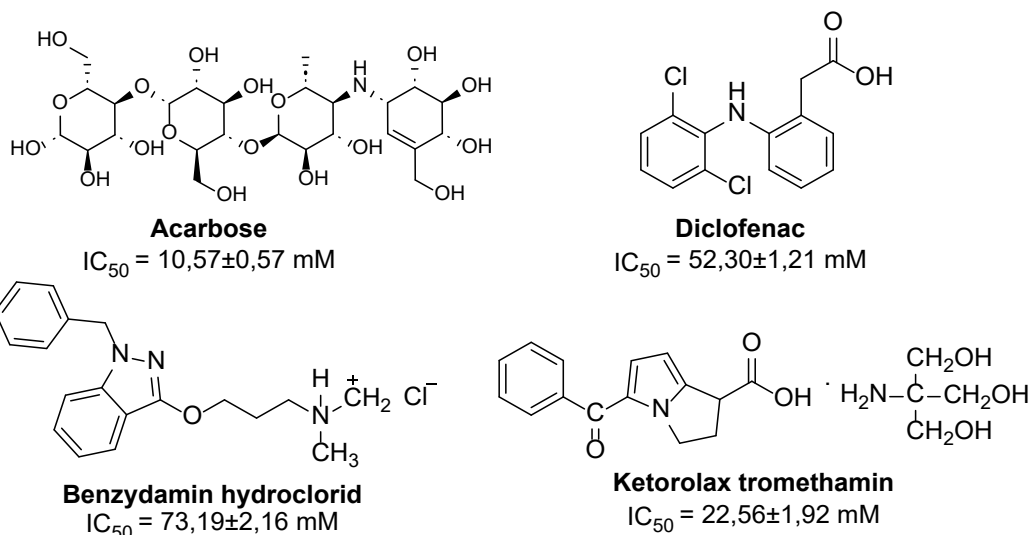


Hình 2. Sơ đồ cơ chế hạ đường huyết của chất ức chế enzym α -glucosidase (Nguồn: Santwana Padhi và cộng sự)¹

Cho đến nay, chỉ có acarbose và miglitol được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận để điều trị ĐTĐ theo cơ chế ức chế enzym α -glucosidase.¹⁸ Các thuốc này có cấu trúc tương tự carbohydrat, hấp thu kém qua đường tiêu hóa và tồn tại lâu trong lòng ruột non. Chúng ức chế phân giải và hấp thu carbohydrat tại ruột non, khiến lượng lớn carbohydrat chưa tiêu hóa đi xuống ruột già. Tại đây, carbohydrat chưa tiêu hóa bị hệ vi sinh vật đường ruột lên men, tạo khí carbon dioxid, methan và hydrogen, gây chướng bụng, đầy hơi và xì hơi ảnh hưởng đến khả năng dung

nạp và tuân thủ điều trị của bệnh nhân.¹⁹ Hiện nay, các chất ức chế α -glucosidase mới có cấu trúc không giống carbohydrat được kỳ vọng sẽ giảm lên men ở ruột, tăng chọn lọc với enzym đích mà không cần duy trì nồng độ cao trong lòng ruột.²⁰

Một số NSAIDs như benzydamin hydroclorid, diclofenac, ketorolax tromethamin đã được báo cáo với hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase (Hình 3).¹⁵ Tuy nhiên, mức độ ức chế của các hợp chất này vẫn thấp hơn acarbose khoảng 2-7 lần.



Hình 3. Hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của một số NSAIDs

4. Tối ưu hóa cấu trúc NSAIDs nhằm tăng hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase

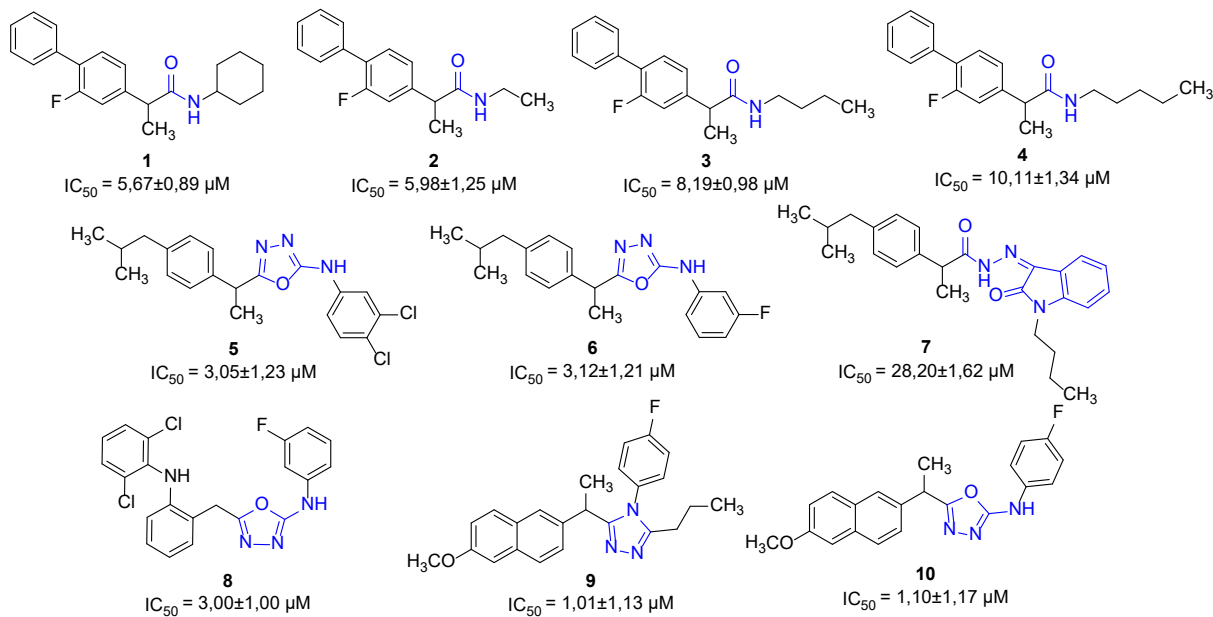
Nghiên cứu tối ưu hóa cấu trúc của NSAIDs là một hướng đi tiềm năng để nâng cao khả năng ức chế enzym α -glucosidase. Aftab Alam và cộng sự (2024) đã báo cáo 14 dẫn chất amid flurbiprofen với hoạt tính ức chế α -glucosidase mạnh mẽ ($IC_{50} = 5,67-90,51 \mu\text{M}$), gấp 10-150 lần so với acarbose ($IC_{50} = 875,75 \pm 1,24 \mu\text{M}$).²¹ Hợp chất **1** chứa vòng cyclohexan là hợp chất có hoạt tính mạnh nhất trong nghiên cứu với $IC_{50} = 5,67 \mu\text{M}$. Với các dẫn chất chứa mạch alkyl, hoạt tính giảm dần khi tăng độ dài chuỗi (Hình 4). Kết quả phân tích tương tác phân tử (molecular docking) cũng cho thấy nhóm carbonyl (C=O) với mật độ điện tích âm cao nhất trên bề mặt phân tử, được xem là yếu tố quan trọng trong việc nhận diện các vùng xúc tác kém phân cực của enzym. Bên cạnh đó, các vùng kỵ nước (như alkyl và cyclohexyl) trong cấu trúc có vai trò đáng kể trong việc tương tác với các acid amin thiết yếu tại vị trí hoạt động của enzym.

Saima Daud và cộng sự (2022) đã tổng hợp và khảo sát hoạt tính ức chế α -glucosidase của

hàng loạt dẫn chất ibuprofen gồm thiosemicarbazid, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,4-triazol và các dẫn chất S-alkyl hóa.²² Trong đó, hai dẫn chất 1,3,4-oxadiazol (**5** và **6**) thể hiện hoạt tính nổi bật với IC_{50} lần lượt là 3,05 và 3,12 μM so với acarbose ($IC_{50} = 375,82 \pm 1,76 \mu\text{M}$) (Hình 4). Năm 2024, nhóm nghiên cứu này tiếp tục báo cáo các dẫn chất base Schiff mới của ibuprofen có chứa isatin với khả năng ức chế kép enzym α -glucosidase và urease.²³ Hợp chất **7** thể hiện hoạt tính ức chế α -glucosidase tốt gấp 13 lần so với acarbose. Theo nghiên cứu của Asma Sardar và cộng sự (2024), 27 trong số 28 dẫn chất của diclofenac được khảo sát có khả năng ức chế α -glucosidase tốt hơn acarbose.²⁴ Các nhóm cấu trúc được tổng hợp bao gồm thiosemicarbazid, 1,2,4-triazol-3-thiol, S-alkyl 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol và 1,3,4-thiadiazol. Trong đó, dẫn chất có khung 1,3,4-oxadiazol gắn với vòng phenyl mang nhóm thế fluoro ở vị trí số 3 (hợp chất **8**) cho hoạt tính ức chế tốt nhất với $IC_{50} = 3 \pm 1 \mu\text{M}$, gấp 125 lần acarbose ($IC_{50} = 376 \pm 1 \mu\text{M}$). Khung 1,3,4-oxadiazol đóng vai trò là nhân cấu trúc then

chốt, giúp các dẫn chất gắn kết ổn định vào khoang gắn kết của enzym thông qua liên kết hydro và các tương tác không cộng hóa trị đặc hiệu. Nhờ kích thước nhỏ gọn, các dẫn chất này cũng giảm cản trở không gian tại trung tâm xúc tác so với acarbose, qua đó giúp tối ưu hóa hiệu quả ức chế enzym.

Ngoài ra, khi đánh giá về hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của các dẫn chất naproxen cũng thu được kết quả khả quan. 25 trong số 28 dẫn chất được khảo sát có khả năng ức chế tốt hơn acarbose ($IC_{50} = 375,82 \pm 1,76 \mu M$), **9** và **10** được tìm thấy là hai hợp chất tốt nhất trong nghiên cứu (Hình 4).²⁵



Hình 4. Hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của một số dẫn chất NSAIDs biến đổi cấu trúc

Như vậy, các nghiên cứu gần đây tập trung chủ yếu vào hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của nhóm dẫn chất 2-arylpropionic acid (profens). Trong đó, các dẫn chất 1,3,4-oxadiazol và amid hóa có khả năng ức chế mạnh hơn đáng kể so với acarbose, gợi ý tiềm năng phát triển các chất tác dụng đa đích để kiểm soát đường huyết.

5. Khoảng trống nghiên cứu và tiềm năng đa đích của các dẫn chất NSAIDs

Các NSAIDs đã được chứng minh có khả năng kiểm soát đường huyết thông qua nhiều cơ chế khác nhau.^{10,13,15,26,27} Nghiên cứu biến đổi cấu trúc của NSAIDs nhằm tăng tác dụng hạ đường huyết thông qua ức chế enzym α -glucosidase cho kết quả khả quan.^{21,24} Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu hiện tại giới hạn

ở thử nghiệm *in silico* và *in vitro*, thiếu các dữ liệu *in vivo* và lâm sàng để xác nhận hiệu quả trên cơ thể sống.^{22,23} Ngoài ra, các bằng chứng hiện tại nghiên cứu cơ chế hạ đường huyết của NSAIDs một cách riêng lẻ, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá đồng thời tác dụng kháng viêm và hạ đường huyết. ĐTDĐ là bệnh lý mạn tính, do đó các rủi ro về độc tính trên tim, thận và đường tiêu hóa là rào cản lớn đối với sử dụng NSAIDs dài hạn.²⁶ Sửa đổi công thức hóa học bằng cách tạo dẫn chất thay thế gốc carboxylic tự do làm giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa và tăng tác dụng kháng viêm.²⁸ Việc gắn thêm nhóm nitroxybutyl (NO-NSAIDs) giúp bảo vệ niêm mạc dạ dày và có lợi cho tim mạch và thận.²⁹ Tuy nhiên, dữ liệu về độ an toàn của các dẫn chất mới còn hạn chế. Do đó,

cần phát triển các dẫn chất mới của NSAIDs và tiến hành các nghiên cứu để đánh giá toàn diện tác dụng dược lý và tính an toàn khi sử dụng dài hạn trong điều trị ĐTD típ 2. Đặc biệt, hướng tổng hợp và đánh giá khả năng ức chế enzym α -glucosidase của các dẫn chất NSAIDs mở ra cơ hội phát triển các dẫn chất tác dụng đa đích - vừa hạ đường huyết, vừa kháng viêm, hứa hẹn mang lại giải pháp an toàn và hiệu quả hơn trong kiểm soát ĐTD típ 2.

III. KẾT LUẬN

Bài tổng quan đã làm rõ mối liên hệ chặt chẽ giữa viêm mạn tính và ĐTD típ 2, qua đó khẳng định viêm là mục tiêu can thiệp điều trị tiềm năng. Các bằng chứng tổng hợp đã làm nổi bật triển vọng ứng dụng của các dẫn chất NSAIDs, cho thấy việc biến đổi cấu trúc không chỉ nâng cao hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase mà còn mở ra hướng phát triển các dẫn chất trị liệu mới với tác dụng đa đích. Mặc dù các tác dụng không mong muốn là rào cản đối với việc sử dụng dài hạn, nội dung phân tích cho thấy tối ưu hóa cấu trúc là hướng đi khả thi để cải thiện hồ sơ an toàn của nhóm thuốc này. Do đó, các hướng nghiên cứu tiếp theo cần tập trung vào thiết kế, tổng hợp và tiến hành các thử nghiệm nhằm đánh giá toàn diện hiệu quả cũng như độ an toàn, hướng tới quản lý đồng thời hai khía cạnh bệnh sinh của ĐTD típ 2.

IV. KIẾN NGHỊ

Các nghiên cứu tiếp theo nên tập trung thiết kế và tổng hợp các dẫn chất NSAIDs với tác dụng đa đích - hạ đường huyết và kháng viêm, ưu tiên các khung cấu trúc triển vọng như các dẫn chất amid và dẫn chất chứa vòng 1,3,4-oxadiazol với hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase nổi bật. Đồng thời, cần làm rõ cơ

chế kết hợp hai hoạt tính này thông qua phân tích mối liên quan cấu trúc - tác dụng bằng các thử nghiệm *in silico*, *in vitro* và *in vivo* nhằm định hướng tối ưu hóa cấu trúc. Ngoài ra, cần tiến hành các nghiên cứu dược động học và đánh giá độc tính dài hạn, đặc biệt trên tim, thận và đường tiêu hóa nhằm cung cấp hồ sơ an toàn và hỗ trợ phát triển các dẫn chất NSAIDs kiểm soát ĐTD típ 2 hiệu quả và toàn diện.

TUYÊN BỐ CỦA TÁC GIẢ

Nguồn tài trợ:

Nghiên cứu này nhận tài trợ kinh phí của Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng cấp cho Nguyễn Thanh Trang, đề tài mã số CS2026-05.

Xung đột lợi ích:

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích.

Công bố trước đó:

Không có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131:110708. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110708.
2. International Diabetes Federation. Diabetes facts and figures. Accessed 29 June, 2025. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.
3. Bộ Y tế. Việt Nam hiện tỷ lệ người mắc bệnh đái tháo đường đang gia tăng nhanh. Accessed 29 June, 2025. https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/viet-nam-hien-ty-le-nguoi-mac-benh-ai-thao-uong-ang-gia-tang-nhanh.

4. Trung tâm DI và ADR Quốc gia. FDA Hoa Kỳ: Đang đánh giá nguy cơ rối loạn tâm thần khi sử dụng các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1. Accessed 1 September, 2025. <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2514/FDA-dang-danh-gia-nguy-co-roi-loan-tam-than-thuoc-chu-van-GLP-1.htm>.
5. Food and Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Accessed 1 September, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.
6. Ngọc NTD, Khánh TQ, Kiên TG. Chi phí điều trị của bệnh nhân đái tháo đường nhập viện vì cơn tăng đường huyết tại Khoa Nội tiết Bệnh viện Nguyễn Tri Phương. *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2024;27(2):27-35. DOI:10.32895/hcjm.m.2024.02.04.
7. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-246. DOI:10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
8. Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement_2):S244-S252. DOI:10.2337/dcS15-3015.
9. Akash MSH, Rehman K, Chen SJJ. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2013;114(3):525-531. DOI:10.1002/jcb.24402.
10. Luo C, Kallajoki M, Gross R, et al. Cellular distribution and contribution of cyclooxygenase COX-2 to diabetogenesis in NOD mouse. *Cell Tissue Res*. 2002;310(2):169-175. DOI:10.1007/s00441-002-0628-6.
11. Kimple ME, Keller MP, Rabaglia MR, et al. Prostaglandin E2 receptor, EP3, is induced in diabetic islets and negatively regulates glucose- and hormone-stimulated insulin secretion. *Diabetes*. 2013;62(6):1904-1912. DOI:10.2337/db12-0769.
12. Li J, Zhang N, Ye B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol*. 2007;151(4):483-493. DOI:10.1038/sj.bjp.0707259.
13. Lin MH, Wu WT, Chen YC, et al. Association between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs use and the risk of type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(11)DOI:10.3390/jcm11113186.
14. Hanselman EC, Harmon CP, Deng D, et al. Ibuprofen inhibits human sweet taste and glucose detection implicating an additional mechanism of metabolic disease risk reduction. *Br J Pharmacol*. 2025;182(12):2682-2693. DOI:10.1111/bph.70004.
15. Boztaş FY, Tunalı SJJ. In vitro inhibitory effects of some antiviral, antidiabetic, and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug active compounds on α -glucosidase and myeloperoxidase activities. *JOTCSA*. 2024;11(2):691-698. DOI:10.18596/jotcsa.1404431.
16. Singh A, Singh K, Sharma A, et al. Recent developments in synthetic α -glucosidase

- inhibitors: A comprehensive review with structural and molecular insight. *J Mol Struct.* 2023;1281:135115. DOI:10.1016/j.molstruc.2023.135115.
17. Terra W, Ferreira C. Biochemistry and molecular biology of digestion. In: *Insect molecular biology and biochemistry.* 2012:365-418. DOI:10.1016/B978-0-12-384747-8.10011-X.
18. Akmal M, Patel P, Wadhwa R. Alpha glucosidase inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2024. Accessed 4 September 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557848/>.
19. McKinley BJ, Santiago M, Pak C, Nguyen N, Zhong Q. Pneumatosis intestinalis induced by alpha-glucosidase inhibitors in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2022;11(19):5918. DOI:10.3390/jcm11195918.
20. Barber E, Houghton MJ, Williamson G. Flavonoids as human intestinal α -glucosidase inhibitors. *Foods.* 2021;10(8):1939. DOI:10.3390/foods10081939.
21. Alam A, Zainab, Elhenawy A, et al. Synthesis of flurbiprofen based amide derivatives as potential leads for diabetic management: In vitro α -glucosidase Inhibition, molecular docking and DFT simulation approach. *ChemistrySelect.* 2024;9:1-12. DOI:10.1002/slct.202401296.
22. Daud S, Abid OU, Sardar A, et al. Exploring ibuprofen derivatives as α -glucosidase and lipoxigenase inhibitors: Cytotoxicity and in silico studies. *Arch Pharm.* 2022;355(8):e2200013. DOI:10.1002/ardp.202200013.
23. Daud S, Abid OuR, Saadullah M, et al. Isatin-based ibuprofen and mefenamic acid Schiff base derivatives as dual inhibitors against urease and α -glucosidase: In vitro, in silico and cytotoxicity studies. *J Saudi Chem Soc.* 2024;28(5):101905. DOI:10.1016/j.jscs.2024.101905.
24. Sardar A, Abid OU, Rehman W, et al. Synthesis and biological evaluation of diclofenac acid derivatives as potential lipoxigenase and α -glucosidase inhibitors. *R Soc Open Sci.* 2024;11(11):240543. DOI:10.1098/rsos.240543.
25. Sardar A, Abid O-u-R, Daud S, et al. Design, synthesis, in vitro and in silico studies of naproxen derivatives as dual lipoxigenase and α -glucosidase inhibitors. *J Saudi Chem Soc.* 2022;26(8). DOI:10.1016/j.jscs.2022.101468.
26. Bellucci PN, González Bagnes MF, Di Girolamo G, González CD. Potential effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Pract.* 2017;30(5):549-556. DOI:10.1177/0897190016649551.
27. Ahmed N, Jawad A, Mansour A. The potential therapeutic benefit of diclofenac sodium in treatment of patients with type-2 diabetes mellitus. *Br J Med Med Res.* 2015;9:1-9. DOI:10.9734/BJMMR/2015/19458.
28. Ullah N, Huang Z, Sanaee F, et al. NSAIDs do not require the presence of a carboxylic acid to exert their anti-inflammatory effect - why do we keep using it? *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2016;31(6):1018-1028. DOI:10.3109/14756366.2015.1088840.
29. Abdellatif KR, Abdelall EK, Bakr RB. Nitric

Oxide-NASIDS donor prodrugs as hybrid safe
anti-inflammatory agents. *Curr Top Med Chem.*

2017;17(8):941-955.

doi:10.2174/1568026616666160927153435.