

followed the guidance of the American Thoracic Society in 2002. Result of 6MWT distance was measured in meters. **Results:** The average age of subjects was 69.01 ± 8.28 ; 15 male and 362 female. The mean six minute walk test distance was 384.05 ± 83.56 m. There was a statistically significant relationship between age, gender, body mass index with 6MWT ($p < 0.05$), in which high age, female and obese BMI were associated with reduced six minutes walk test distance. **Conclusion:** The average six minutes walk test distance in community dwelling elderly was dependent on age, gender and body mass index.

Key words: six-minute walk test, elderly people

MỠ MỠ LÀ MỘT CƠ QUAN NỘI TIẾT TRONG CƠ THỂ

Lê Quốc Tuấn^{1*}, Nguyễn Thị Lệ¹

TÓM TẮT: Ở tuổi trưởng thành, hầu như không cơ quan nào có thể thay đổi kích thước trong một phạm vi rộng lớn như mô mỡ. Sự thay đổi này khác nhau ở từng cá thể, trong đó mô mỡ có thể chỉ chiếm từ 2-3% khối lượng cả cơ thể như các vận động viên, hoặc đến 60-70 % trên những người béo phì. Ngày nay, mô mỡ được xem là một cơ quan nội tiết lớn trong cơ thể, phóng thích nhiều yếu tố có vai trò quan trọng trong sự đề kháng insulin. Những "hormon" bài tiết từ mô mỡ được gọi là adipokine, trong đó có nhiều loại "hormon" gây ra các rối loạn sinh hóa trên lộ trình tín hiệu của insulin, dẫn đến sự đề kháng insulin tại các tế bào đích. Các nhà khoa học đã tìm được nhiều loại adipokine, trong đó quan trọng nhất là: yếu tố hoại tử u (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), leptin, adiponectin ... và nhiều yếu tố khác.

Từ khóa: mô mỡ (adipose tissue), adipokine, leptin, adiponectin, tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6).

1. Tế bào mỡ

Tế bào mỡ theo quan điểm trước đây chỉ đơn thuần là nơi dự trữ lượng acid béo dư thừa trong khẩu phần ăn hằng ngày. Hiện nay, các nhà khoa học trên thế giới đã có cái nhìn hoàn toàn mới và tiến bộ về mô mỡ, xem như đây là một cơ quan nội tiết của cơ thể. Người ta đã khám phá ra rất nhiều thụ thể trên bề mặt tế bào mỡ liên quan đến chức năng của nó, cũng như liên quan đến quá trình sinh bệnh học trong hội chứng đề kháng insulin [1]. Các thụ thể này có thể là thụ thể của hormon (insulin, GH, glucocorticoid, oestrogen ...) hoặc là thụ thể của các cytokine (IL-6, TNF- α ...).

Triglyceride được vận chuyển trong các lipoprotein, chủ yếu là VLDL, đưa đến cung cấp cho các tế bào mỡ. Tại tế bào mỡ, với sự xúc tác của enzyme LPL (lipoprotein lipase), các phân tử triglyceride được thủy phân thành các acid béo và glycerol. Các acid béo sau đó được đưa vào tế bào mỡ, tại đây diễn ra phản ứng tổng hợp các acid này lại thành dạng triglycerid và dự trữ trong các giọt mỡ.

Mặt khác, khi cơ thể cần huy động acid béo, tế bào mỡ sẽ thủy phân các phân tử triglycerid dự trữ thành acid béo, đưa vào máu đi đến cung cấp nguyên liệu cho những nơi khác. Quá trình này được xúc tác bởi enzyme HSL (hormon sensitive lipase), dưới tác động của các hormon. Hầu hết các hormon trong cơ thể đều kích thích hoạt động của enzyme HSL thông qua các thụ thể của chúng trên tế bào mỡ như: epinephrine, norepinephrine, ACTH, TSH, LH, prolactin, glucagon, secretin ... trong khi đó, chỉ insulin là hormon duy nhất trong cơ thể có vai trò ức chế hoạt động của enzyme này.

¹ Bộ môn Sinh Lý học, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Lê Quốc Tuấn

Email: drtuan.physiology.hcm@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 20/7/2017

Ngày phản biện: 5/8/2017

Ngày chấp nhận đăng: 8/9/2017

2. Sự phân bố mỡ trong cơ thể

Gia tăng khối lượng mô mỡ đến mức dư thừa bệnh lý là hệ quả từ sự mất cân bằng mạn tính giữa hai quá trình tích lũy và tiêu thụ năng lượng theo hướng cân bằng dương. Nhiều bằng chứng đã cho thấy tích lũy chất béo quá mức có liên quan mật thiết với sự đề kháng insulin và các bệnh lý chuyển hóa, trong đó vai trò của sự phân bố mỡ ngày càng được đề cập nhiều hơn [2].

Yếu tố di truyền có ảnh hưởng quan trọng đến sự tích tụ mỡ trong cơ thể, ví dụ như sự khác nhau trong mô hình phân bố mỡ giữa hai giới nam và nữ. Nữ giới với mô hình phân bố mỡ theo kiểu "quả lê", chủ yếu tích lũy chất béo ở vùng hông và đùi tạo ra vóc dáng mềm mại, uyển chuyển, trong khi ở nam giới với mô hình phân bố mỡ theo kiểu "quả táo", chất béo được tích lũy chủ yếu ở vùng bụng trung tâm. Mô hình phân bố mỡ khác nhau này liên quan đến mức độ lưu hành của các hormon sinh dục. Rõ ràng, ở những phụ nữ sau tuổi mãn kinh, mô hình phân bố mỡ có xu hướng thay đổi thành dạng béo bụng trung tâm giống như ở người nam. Chính sự phân bố mỡ khác nhau giữa hai giới đã tác động đến nguy cơ phát triển bệnh béo phì và bệnh lý tim mạch, trong đó nam có nguy cơ cao hơn hẳn so với nữ ở cùng độ tuổi.

Sự gia tăng khối lượng mô mỡ có nguồn gốc từ sự tăng số lượng tế bào cũng như từ sự tăng trưởng và biệt hóa các tiền tế bào mỡ thành tế bào mỡ trưởng thành. Sự thay đổi này xảy ra thông qua cơ chế tự tiết và cận tiết các cytokine có nguồn gốc từ chính mô mỡ [3]. Ngoài ra, các cytokine cũng có thể lưu hành trong máu như hormon, tham gia điều hòa sự phát triển của các tiền tế bào mỡ, tác động trên sự biểu hiện gen, làm tăng cường biểu hiện các enzyme liên quan đến chuyển hóa chất béo. Ở những người bình thường, khối lượng mô mỡ tương đối ổn định, nghĩa là quá trình tạo ra và mất đi về số lượng cũng như sự thay đổi về khối lượng của từng tế bào mỡ đều ở trạng thái cân bằng. Sự cân bằng này có thể mất đi tùy thuộc vào chế độ ăn uống.

Như vậy, khối lượng mô mỡ phụ thuộc vào 2 yếu tố: (1) kích thước của từng tế bào mỡ thể

hiện thông qua sự tổng hợp và thoái hóa lipid; (2) số lượng tế bào mỡ thể hiện thông qua hoạt động tăng trưởng, biệt hóa và chết theo chương trình. Sự tổng hợp và thoái hóa lipid là những quá trình tiếp nối xảy ra trong tế bào mỡ. Kết quả của 2 quá trình này sẽ xác định lượng chất béo có trong mô mỡ. Do đó, sự thay đổi tỉ lệ giữa hai quá trình này sẽ làm thay đổi khối lượng từng tế bào mỡ. Sự phì đại và sự tăng sản tế bào mỡ sẽ xảy ra khi có hiện tượng dư thừa năng lượng. Hoạt động này được kiểm soát ở 2 mức độ: nội tiết và gen. Bình thường, mô mỡ bao gồm các tế bào khá đồng dạng về kích thước. Tuy nhiên, khi mô mỡ thu nhận và dự trữ quá nhiều chất béo dư thừa, các tế bào mỡ phát triển nhanh chóng, làm mất đi sự đồng nhất về kích thước. Các tế bào mỡ chỉ có khả năng dự trữ một lượng triglyceride nhất định, do đó chúng sẽ bị kích thích tăng sản khi đạt đến một giới hạn về thể tích. Các tế bào mỡ lớn hơn sẽ có đáp ứng với insulin kém hơn và tiết ra nhiều cytokine có khả năng gây bệnh như TNF- α [2].

3. Mô mỡ dưới da và mô mỡ tạng

Mô mỡ tạng là mô mỡ nằm bên trong phúc mạc, về bản chất hoạt động sinh lý khác hẳn mô mỡ dưới da. Đây mới là mô chịu trách nhiệm chính về nguy cơ béo phì trung tâm. Mô mỡ dưới da mềm mại, tạo thành các nếp gấp khi đứng hoặc giữ bằng tay, thay đổi khi đứng so với khi nằm. Mô mỡ tạng căng cứng, tạo nên hình dạng tương tự như khi mang thai, không tạo nên các nếp gấp, là thành phần giảm nhiều nhất khi tập luyện thể thao. Các võ sĩ sumo tuy mập bự nhưng mô mỡ trong cơ thể họ là mô mỡ dưới da, do đó họ ít có nguy cơ về bệnh lý chuyển hóa. Tuy chỉ chiếm từ 6-20% toàn bộ mô cơ thể nhưng hoạt động chuyển hóa của mô mỡ tạng diễn ra rất mạnh mẽ. Chúng đáp ứng nhiều hơn với tác động dị hóa chất béo của nhóm catecholamine, nhưng lại kém nhạy cảm với tác dụng đồng hóa của insulin so với mô mỡ dưới da.

Tăng cường thoái hóa triglyceride trong mô mỡ tạng làm tăng phóng thích lượng acid béo không ester hóa NEFAs (non-esterified fatty acid) vào máu, và chính NEFAs góp phần chủ yếu gây nên tình trạng đề kháng insulin ở các mô khác. Bên cạnh đó, về mặt giải phẫu, tĩnh

mạch của các mô mỡ tạng đổ trực tiếp vào tĩnh mạch cửa, thành phần tạo nên 80% lượng máu cung cấp cho gan so với động mạch gan từ tuần hoàn hệ thống, trong khi đó, tĩnh mạch từ các mô mỡ dưới da lại đổ về các tĩnh mạch thuộc hệ tĩnh mạch chủ. Điều này dễ dàng suy luận rằng gan sẽ hấp thu phần lớn lượng NEFAs từ mô mỡ tạng ở những người béo phì.

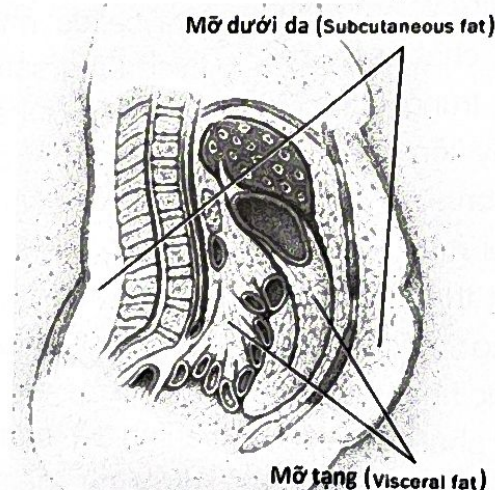
4. Mô mỡ - một cơ quan nội tiết quan trọng

Vào những năm 1990, thế giới bắt đầu thời kì phục hưng trong nghiên cứu về tế bào mỡ và mô mỡ. Nếu như trước đây, sự hiểu biết về chức năng của mô mỡ chỉ hạn chế ở khả năng dự trữ chất béo, thì hiện nay giới y khoa đã chứng minh được mô mỡ là một cơ quan nội tiết thực sự. Điều này bắt nguồn từ sự khám phá ra 3 phân tử tiết ra từ mô mỡ: TNF- α , IL6

và leptin; cũng như gần đây hơn là adiponectin và resistin.

4.1. TNF- α (tumor necrosis factor alpha)

Adipokine đầu tiên được nhận thấy có liên quan trực tiếp với hội chứng đề kháng insulin là TNF- α . Trong một thời gian dài, TNF- α đã từng được biết đến như là một cytokine tham gia vào quá trình viêm, phóng thích từ các hạch cầu đơn nhân và đại thực bào đáp ứng với các thương tổn mô hay nhiễm trùng. Trong tất cả các adipokine, mối quan hệ giữa TNF- α và đề kháng insulin là được hiểu rõ nhất. Nhiều dữ kiện quan trọng đã cho thấy khả năng của TNF- α trong việc điều chỉnh dòng thác tín hiệu nội bào của insulin, quá trình oxy hóa các chất béo, sự chết theo chương trình của tế bào mỡ, cũng như trên sự biểu hiện hoạt động của các adipokine khác [1].



Hình 1: Vị trí mô mỡ dưới da và mô mỡ tạng.

Ở người không đái tháo đường, insulin là yếu tố kích thích sự hấp thu glucose vào tế bào mỡ, cơ và gan. Insulin khi gắn kết vào thụ thể trên bề mặt tế bào, dẫn đến dòng thác phosphoryl hóa bên trong, bắt đầu từ vùng có chức năng tự phosphoryl hóa tyrosine trên thụ thể, tiếp đến là IRS-1 (insulin receptor substrate -1) và một chuỗi các phản ứng sinh hóa tiếp theo. Kết quả của lộ trình tín hiệu này chính là đưa GLUT4 từ các hồ dự trữ đến màng tế bào, tạo ra các kênh vận chuyển glucose vào tế bào phụ thuộc insulin. TNF- α , thứ nhất bằng cách làm giảm sự biểu hiện gen mã hóa GLUT4, đã làm giảm đáng kể nồng độ GLUT4 sẵn có trong tế bào. Thứ hai, TNF- α còn gây phosphoryl hóa serine trên các phân tử thụ thể, do đó ngăn chặn dòng thác phosphoryl hóa tyrosine trên thụ thể insulin, cắt đứt lộ trình tín hiệu hòa màng của các kênh vận chuyển glucose GLUT4 [3].

Một số dữ kiện khác còn cho thấy khả năng điều chỉnh của TNF- α trên sự biểu hiện của protein IRS-1. Như vậy, rõ ràng TNF- α đóng một vai trò trung tâm trong sự ức chế lộ trình tín hiệu bình thường của insulin, qua 2 cơ chế: tự tiết và cận tiết từ tế bào mỡ. Quá trình này diễn ra ở cả 3 mô đích chủ yếu của insulin là mô cơ, mô gan, và mô mỡ; trong đó hầu hết TNF- α gây ra sự đề kháng insulin có nguồn gốc từ mô mỡ tạng và các mô mỡ lạc chỗ.

4.2. IL-6 (interleukin - 6)

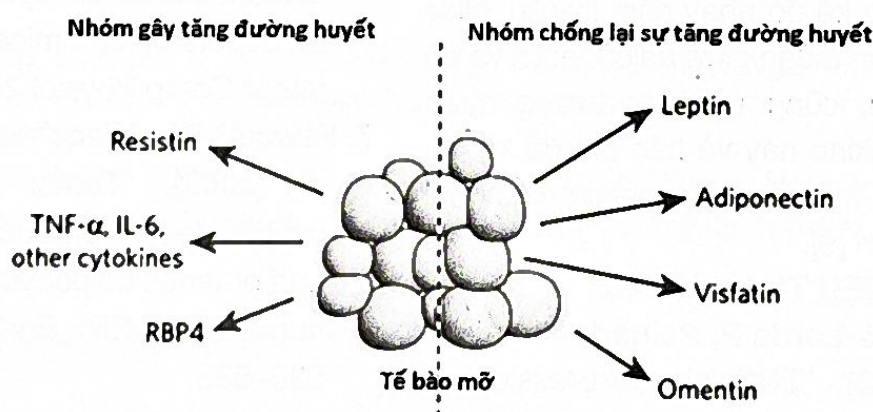
IL-6, giống như TNF- α , ban đầu cũng được biết đến như là một loại cytokine tiết ra từ bạch cầu đơn nhân và đại thực bào trong quá trình viêm, sau này IL-6 mới được phát hiện là một phân tử có nguồn gốc từ tế bào mỡ. Nồng độ IL-6 trong hệ tuần hoàn cao hơn đáng kể ở bệnh nhân đề kháng insulin, nó tương quan chặt chẽ với chỉ số BMI, số đo vòng bụng và

khối lượng mỡ trong cơ thể. Ở những người béo phì, IL-6 liên quan chủ yếu đến hoạt động của mô mỡ tạng hơn là mô mỡ dưới da. Nhiều bằng chứng đã chỉ ra sự liên quan mạnh giữa nồng độ IL-6 trong huyết tương và mức độ đề kháng insulin [4]. Hơn nữa, nghiên cứu về mô hình gen IL-6 cho thấy sự tăng IL-6 trong máu ngoại biên gắn liền với biểu hiện rối loạn lipid máu, làm tăng xuất độ đái tháo đường. Ngược lại, những gen qui định nồng độ IL-6 thấp trong huyết tương, cũng biểu hiện sự tăng nhạy cảm của các tế bào đích với insulin. Tại gan, tương tự như mô mỡ, IL-6 ức chế sự phosphoryl hóa tyrosine của thụ thể insulin, đồng thời ức chế phản ứng giữa các chất trung gian khác trên đường truyền tín hiệu của insulin như: Akt,

phosphatidylinositol 3-kinase [5].

4.3. Leptin

Leptin là thành viên thứ ba của bộ ba adipokine được phát hiện vào giữa những năm 1990. Hiện nay, leptin được xem là một "bình minh" mới trong cuộc chiến chống lại béo phì. Leptin là một phân tử protein 16kDa, gồm 167 acid amin, sản phẩm của gen ob chủ yếu do mô mỡ trắng tiết ra [6]. Sự sản xuất leptin liên quan trực tiếp với thành phần lipid trong tế bào mỡ, đặc biệt là với mô mỡ dưới da hơn là với mô mỡ tạng. Thụ thể của leptin nằm ở vùng dưới đồi, có vai trò trong ức chế cảm giác thèm ăn. Hiện nay, các nhà khoa học còn ghi nhận được sự có mặt của thụ thể leptin ở nhiều mô ngoại biên.



Hình 2. Các adipokine có nguồn gốc từ mô mỡ

Chúng được chia thành 2 nhóm: nhóm góp phần gây tăng đường huyết và nhóm đối kháng chống lại sự tăng đường huyết. (TNF- α : tumor necrosis factor α , IL-6: interleukin 6, RBP4: retinol binding protein4, protein chuyển tải vitamine A từ gan đến các mô khác nhất là võng mạc)

Leptin là một adipokine đóng vai trò trung gian trong quá trình trao đổi chất và năng lượng. Leptin tương tác với nhiều hormone như: insulin, glucagon, GH, glucocorticoid; tham gia điều hòa hoạt động của insulin tại gan, sự tiêu thụ glucose ở ngoại biên, sự hấp thu thức ăn và hoạt động điều nhiệt. Ngoài ra, leptin còn có vai trò trong quá trình dậy thì, báo tín hiệu đến vùng dưới đồi khi dự trữ năng lượng trong cơ thể tăng cao. Trong thai kỳ, leptin còn truyền tín hiệu về hoạt động chuyển hóa giữa cơ thể mẹ và thai nhi. Insulin, được chứng minh là làm tăng phóng thích leptin từ tế bào mỡ cả trong invitro và invivo. Do đó, nồng độ leptin liên quan chặt chẽ với nồng độ insulin khi đói và sau ăn, cũng như với tình trạng đề kháng insulin [7]. Tại cơ, leptin làm giảm sự tổng hợp glycogen dưới

kích thích của hormone insulin. Tại gan, leptin ức chế quá trình tân tạo glucose, thoái hóa glycogen dưới tác động của hormone glucagon, ức chế sự phóng thích glucose khỏi tế bào gan qua tác dụng trung gian của hormone noradrenaline. Tại tế bào β của tiểu đảo tụy, leptin kích thích tăng sản xuất và bài tiết insulin.

4.5. Resistin

Vào thế kỉ 21, resistin, một adipokine giàu cystein, được khẳng định có liên quan đến béo phì và đề kháng insulin. Các động vật gặm nhấm được dùng resistin có biểu hiện kém dung nạp glucose và suy giảm chức năng của insulin. Sau khi được dùng kháng thể trung hòa resistin, độ nhạy cảm insulin được cải thiện rõ rệt. Như vậy, sự tăng nồng độ resistin huyết tương đã

được chứng minh là gây tăng đường huyết và dẫn đến đề kháng insulin.

4.6. Adiponectin

Adiponectin đã được giải trình tự acid amin vào năm 1995 và được gọi là ACRP30 (adipocyte complement-related protein of 30kDa), trước đây còn có tên gọi khác là AdipoQ. Adiponectin là một phân tử đặc biệt của tế bào mỡ có cấu trúc tương đồng với yếu tố bổ thể C1q. Adiponectin truyền tín hiệu đến tế bào đích thông qua thụ thể AdipoR1 và AdipoR2 có mặt nhiều ở mô gan và cơ vân. Thụ thể này khi hoạt động sẽ gây kích hoạt AMPK và PPAR γ , làm tăng oxy hóa acid béo và tăng hấp thụ glucose vào tế bào. Hoạt động của adiponectin giảm ở người bị béo phì [8]. Tiêm adiponectin vào chuột làm cải thiện đáng kể độ nhạy cảm insulin. Như vậy, sự tương quan thuận giữa adiponectin và độ nhạy cảm insulin, cũng như sự tương quan nghịch giữa adipokine này và béo phì đã khẳng định vai trò mạnh mẽ của adiponectin chống lại sự đề kháng insulin [9].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bullo M, Garcia-Lorda P, Peinado-Onsurbe J et al (2002), "TNF α expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis", *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 (5), 652-658.
2. Li Y, Totsune K, Takeda K et al (2003), "Differential expression of adrenomedullin and resistin in 3T3-L1 adipocytes treated with tumor necrosis factor- α ", *Eur J Endocrinol* 149 (3), 231-238.
3. Molina A, Vendrell J, Gutierrez C et al (2003), "Insulin resistance, leptin and TNF- α system in morbidly obese women after gastric bypass", *Obes Surg* 13 (4), 615-621.
4. Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J et al (2001), " β -adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies", *J Clin Endocrinol Metab* 86 (12), 5864-5869.
5. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E et al (2000), "Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss", *J Clin Endocrinol Metab* 85 (9), 3338-3342.
6. Zhang Y, Guo KY, Diaz PA et al (2002), "Determinants of leptin gene expression in fat depots of lean mice", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282 (1), 226-234.
7. Fawcett RL, Waechter AS, Williams LB et al (2000), "Tumor necrosis factor- α inhibits leptin production in subcutaneous and omental adipocytes from morbidly obese humans", *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2), 530-535.
8. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T et al (2003), "Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression", *Diabetes* 52 (7), 1779-1785.
9. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C et al (2003), "Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 527-533.

SUMMARY

ADIPOSE TISSUE AS AN ENDOCRINE ORGAN

Le Quoc Tuan¹, Nguyen Thi Le¹

¹Ho Chi Minh Pharma-Medical University

In adulthood, the organs can not resize in a wide area, except adipose tissue. The adipose tissue may account for only 2-3% of body mass such as athletes, or 60-70% of body mass such as obese persons. Nowadays the adipose tissue is considered an endocrine organ in the body, with many factors related to insulin resistance syndrome. The hormones secreted by adipose tissue are called adipokines. These chemicals can cause disturbances in the signaling pathways of insulin on target cells. The most important adipokines are tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), leptin, and adiponectin.

Keywords: adipose tissue, adipokine, leptin, adiponectin, tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6).