

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ ADIPONECTIN VÀ TNF- $\alpha$  HUYẾT THANH Ở NGƯỜI BÉO PHÌ VÀ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2**

*Nguyễn Kim Lưu\*; Hoàng Trung Vinh\*; Nguyễn Linh Toàn\*\**

**TÓM TẮT**

Béo phì và đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 là những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng ở các nước phát triển và đang phát triển. Nghiên cứu này phân tích nồng độ adiponectin và TNF- $\alpha$  huyết thanh trên 30 người béo phì, 36 BN ĐTĐ typ 2 có béo phì, 39 BN ĐTĐ typ 2 không béo phì và 30 người khỏe mạnh. Nồng độ adiponectin ở BN ĐTĐ typ 2 có hoặc không có béo phì đều thấp hơn rõ rệt so với người béo phì và người khỏe mạnh ( $p < 0,001$ ), nhưng nồng độ TNF- $\alpha$  lại cao hơn rõ rệt ( $p < 0,05$ ). Tương tự, nồng độ adiponectin cũng thấp hơn ở người béo phì so với người khỏe mạnh ( $p < 0,001$ ), trong khi đó, nồng độ TNF- $\alpha$  cao hơn ( $p < 0,05$ ). Những adipokine này có thể là yếu tố dự báo béo phì và ĐTĐ typ 2.

\* Từ khóa: Béo phì; Đái tháo đường typ 2; Adiponectin; TNF- $\alpha$ .

**INVESTIGATION OF SERUM ADIPONECTIN AND TNF- $\alpha$  LEVELS IN OBESE INDIVIDUALS AND TYPE 2 DIABETIC PATIENTS**

**SUMMARY**

*Obesity and type 2 diabetes (T2D) are among the most serious health problems in developed and developing countries. This study analyzed the serum adiponectin and TNF- $\alpha$  levels of 30 obese individuals, 36 T2D with obesity, and 39 T2D patients without obesity and 30 healthy control. T2D patients with or without obesity had significantly lower adiponectin levels than non-diabetic obese subjects and healthy control ( $p < 0.001$ ), but significantly higher TNF- $\alpha$  levels ( $p < 0.01$ ). Similarity, adiponectin levels were also significantly lower in non-diabetic obese people than in healthy control ( $p < 0.001$ ), but significantly higher TNF- $\alpha$  levels ( $p < 0.05$ ). Hypoadiponectinemia and increased TNF- $\alpha$  levels were associated with obesity and T2D with or without obesity. These adipokines might be the predictive factors of obesity and T2D.*

\* Key words: Obesity, Type 2 diabetes; Adiponectin; TNF- $\alpha$ .

---

\* Bệnh viện 103

\*\* Học viện Quân y

Phản biện khoa học: PGS. TS. Lê Văn Sơn

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Adiponectin được biết đến từ năm 1995, do tế bào mỡ tiết ra và lưu thông trong máu với nồng độ cao. Những nghiên cứu gần đây chứng minh vai trò trung tâm của adiponectin trong điều hòa kiểm soát năng lượng như làm tăng hoạt tính của insulin thông qua hoạt hóa PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator - activated receptor  $\gamma$ ), có vai trò điều hòa phiên mã gen chuyển hóa ở cơ vân, gan và mô mỡ, qua đó giúp cơ thể điều hòa tổng hợp protein, lipid và kiểm soát glucose. Adiponectin làm giảm tân tạo axit béo, tăng cường oxy hóa axit béo thông qua hoạt động cảm biến năng lượng tế bào, hoạt hóa AMP-kinase (adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase). Ngược lại, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha) là một cytokin tiền viêm, được sản xuất chủ yếu bởi đại thực bào, tế bào lympho và tế bào mỡ. PPAR $\gamma$  là nhóm thụ thể hormon của nhân tế bào, được hoạt hóa bởi yếu tố tăng trưởng peroxisome, đóng vai trò quan trọng trong phiên mã gen chuyển hóa, có nhiều ở cơ vân, gan và mô mỡ, giúp cơ thể điều hòa tổng hợp protein, lipid và tác động lên hoạt động của insulin, góp phần kiểm soát glucose [1,2 3, 5, 8, 9].

Béo phì là yếu tố nguy cơ rõ ràng đối với các bệnh như: ĐTĐ, rối loạn chuyển hóa lipid, tăng huyết áp, bệnh tim mạch, ung thư... Dư thừa mỡ ở người béo phì ảnh

hưởng đến chức năng của một số cơ quan, mô, tế bào quan trọng trong cơ thể, như: mạch máu, các tế bào beta tuyến tụy, gan, thận... Ở người béo phì, mô mỡ tăng cường giải phóng axit béo chưa este hóa, glycerol, hormon và cytokine tiền viêm như IL-1, IL-6 và TNF- $\alpha$ , giảm bài tiết adiponectin gây kháng insulin và ĐTĐ. Người béo phì tăng tiết TNF- $\alpha$  làm tăng cường ly giải mô mỡ, dẫn đến tăng cao axit béo tự do và triglyceride trong máu, gây hiện tượng “nhiễm độc mỡ”, rối loạn chức năng của tế bào beta tuyến tụy, kháng insulin và phát sinh ĐTĐ [1, 3, 5, 9].

Trên mô hình động vật gây béo phì và ĐTĐ, khi được hỗ trợ bằng adiponectin đã làm giảm trọng lượng cơ thể động vật, làm tăng hoạt tính insulin và tăng dung nạp glucose. Tác dụng này là kết quả của tăng cường oxy hóa axit béo ở cơ xương và làm tăng hoạt tính của insulin, chống lại quá trình thoái biến glycogen thành glucose ở gan. Những nghiên cứu khác cho thấy adiponectin có tác dụng tăng dung nạp axit béo, làm chậm tổng hợp axit béo ở gan, cải thiện kháng insulin, không làm tăng cân, kháng viêm. Ở người béo phì giảm adiponectin, ngược lại, khi điều trị giảm cân thì adiponectin tăng [1, 2, 3]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự thay đổi của nồng độ adiponectin và TNF- $\alpha$  trong huyết thanh của người béo phì và BN ĐTĐ type 2.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

135 người, chia thành 4 nhóm:

- Nhóm 1 (béo phì): 30 người béo phì, có chỉ số khối cơ thể (BMI)  $\geq 25$ , nồng độ glucose máu tĩnh mạch lúc đói  $< 6,1$  mmol/l, không mắc bệnh ĐTĐ. Chẩn đoán béo phì dựa vào BMI theo phân loại của Hội Đái tháo đường châu Á (2000).

- Nhóm 2 (ĐTĐ týp 2 có béo phì): 36 BN ĐTĐ týp 2 có chỉ số BMI  $\geq 25$ , nồng độ glucose máu lúc đói tăng.

- Nhóm 3 (ĐTĐ týp 2 không béo phì): 39 BN ĐTĐ týp 2 có chỉ số BMI  $< 23$ , nồng độ glucose máu lúc đói tăng.

BN ở nhóm 2 và nhóm 3 được chẩn đoán ĐTĐ týp 2 theo tiêu chuẩn của Hiệp hội ĐTĐ châu Á (2002), dựa vào 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

+ Nồng độ glucose huyết tương máu tĩnh mạch trong một mẫu máu bất kỳ  $\geq 11,1$  mmol/l, kết hợp các triệu chứng lâm sàng của tăng đường huyết.

+ Nồng độ glucose huyết tương máu tĩnh mạch lúc đói (sau 8 giờ không ăn)  $\geq 7,0$  mmol/l.

+ Nồng độ glucose huyết tương máu tĩnh mạch sau 2 giờ uống 75 g glucose  $\geq 11,1$  mmol/l.

- Nhóm chứng (bình thường): 30 người bình thường, có BMI 18,5 - 22,9, nồng độ glucose máu tĩnh mạch lúc đói  $< 6,1$  mmol/l, xét nghiệm sinh hóa về chức năng gan (ALT:

alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase), thận (urea, creatine), các chỉ tiêu về lipid (cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride) ở trong giới hạn bình thường. Không mắc các bệnh ĐTĐ, tim mạch, huyết áp, hoàn toàn khỏe mạnh tại thời điểm nghiên cứu và tình nguyện tham gia nghiên cứu.

BN ĐTĐ týp 2 và người béo phì được khám theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, người bình thường tình nguyện tham gia nghiên cứu, được lấy máu tĩnh mạch lúc đói, vào buổi sáng.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang.

- Nội dung nghiên cứu: khai thác tiền sử bệnh, khám lâm sàng, xác định các chỉ số nhân trắc: chiều cao, cân nặng, vòng eo, vòng hông. Xác định BMI theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (1990) [7]. BMI = trọng lượng cơ thể (kg): [chiều cao cơ thể (m)]<sup>2</sup>.

- Định lượng insulin (pmol/l) theo phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang, thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện 103.

- Kỹ thuật miễn dịch gắn enzym (ELISA) định lượng nồng độ adiponectin (ng/ml) và TNF- $\alpha$  (pg/ml) theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất. Thực hiện tại Trung tâm Sinh-Y-Dược học Quân sự, Học viện Quân y.

- Xử lý số liệu: số liệu được phân tích bằng thuật toán non-parametric Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis test (so sánh đồng thời nhiều nhóm), chi bình phương Chi<sup>(2)</sup> test, so sánh 2 số trung bình sử dụng phần mềm Statview, version 4.57. Sự khác biệt thống kê có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

*Bảng 1:* Nồng độ glucose máu lúc đói khi vào viện ở các nhóm đối tượng nghiên cứu.

NHÓM ĐỐI TƯỢNG		BÌNH THƯỜNG (n = 30) (1)	BÉO PHÌ (n = 30) (2)	ĐTĐ TÝP 2 CÓ BÉO PHÌ (n = 36) (3)	ĐTĐ TÝP 2 KHÔNG BÉO PHÌ (n = 39) (4)
CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU					
Glucose (mmol/l)	$\bar{X} \pm SD$	5,1 ± 0,7	5,0 ± 0,9	15,4 ± 4,3	15,2 ± 5,3
	Tối thiểu, tối đa	3,8 - 6,1	3,8 - 6,1	7,3 - 29,8	8,6 - 23,8
	p	p <sub>1-3,1-4,2-3,2-4</sub> < 0,001			

Nồng độ glucose máu lúc đói khi mới vào viện đối với nhóm BN ĐTĐ tít 2 có béo phì hoặc không béo phì đều cao rõ rệt so với ở nhóm người béo phì và nhóm người bình thường (p < 0,001).

*Bảng 2:* Nồng độ insulin máu lúc vào viện của các nhóm đối tượng nghiên cứu.

NHÓM ĐỐI TƯỢNG		BÌNH THƯỜNG (n = 30) (1)	BÉO PHÌ (n = 30) (2)	ĐTĐ TÝP 2 CÓ BÉO PHÌ (n = 36) (3)	ĐTĐ TÝP 2 KHÔNG BÉO PHÌ (n = 39) (4)
CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU					
Insulin (pmol/l)	$\bar{X} \pm SD$	11,1 ± 1,56	74,7 ± 28,4	78,1 ± 60,9	45,8 ± 31,7
	p	p <sub>1-2,1-3,1-4,3-4</sub> < 0,001, p <sub>3-4</sub> < 0,01; p <sub>2-3</sub> > 0,05			

Nồng độ insulin lúc đói khi vào viện của nhóm người béo phì và BN ĐTĐ tít 2 có hoặc không có béo phì đều tăng cao rõ rệt so với người bình thường (p < 0,001).

Nồng độ insulin ở nhóm béo phì (bao gồm cả BN ĐTĐ tít 2 béo phì với người béo phì không ĐTĐ tít 2) cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN ĐTĐ tít 2 không béo phì (p < 0,01).

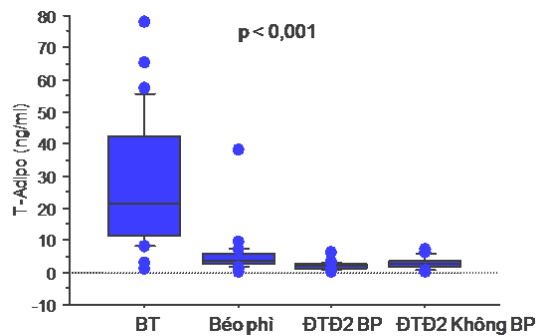
*Bảng 3:* Nồng độ adiponectin và TNF-α huyết thanh của nhóm đối tượng nghiên cứu.

NHÓM ĐỐI TƯỢNG		BÌNH THƯỜNG (n = 30) (1)	BÉO PHÌ (n = 30) (2)	ĐTĐ TÝP 2 CÓ BÉO PHÌ (n = 36) (3)	ĐTĐ TÝP 2 KHÔNG BÉO PHÌ (n = 39) (4)
CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU					
Adiponectin (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	27 ± 19,7	5,22 ± 6,6	2,11 ± 1,1	2,9 ± 1,8
	p	p <sub>1-2,1-3,1-4</sub> < 0,0001; p <sub>2-3</sub> < 0,01; p <sub>2-4,3-4</sub> < 0,05			
TNF-α (pg/ml)	$\bar{X} \pm SD$	51,7 ± 49,4	197,8 ± 79,5	355,9 ± 197,0	308,9 ± 176
	p	p <sub>1-2,1-3,1-4,2-3</sub> < 0,0001; p <sub>2-4</sub> = 0,002; p <sub>3-4</sub> > 0,05			

Nồng độ adiponectin giảm mạnh ở người béo phì, ĐTĐ týp 2 béo phì và ĐTĐ týp 2 không béo phì so với người bình thường, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ). Nếu so sánh giữa nhóm đối tượng béo phì (không ĐTĐ) với BN ĐTĐ týp 2 (bao gồm cả BN có béo phì và không có béo phì) thấy: nồng độ adiponectin giảm rõ rệt ở BN ĐTĐ týp 2. Điều thú vị là, trong nhóm BN ĐTĐ týp 2, BN có béo phì càng giảm rõ nồng độ adiponectin so với nhóm BN không béo phì ( $p < 0,05$ ). Xu hướng giảm dần của nồng độ adiponectin huyết thanh từ người bình thường → người béo phì → BN ĐTĐ týp 2 không béo phì → BN ĐTĐ týp 2 béo phì.

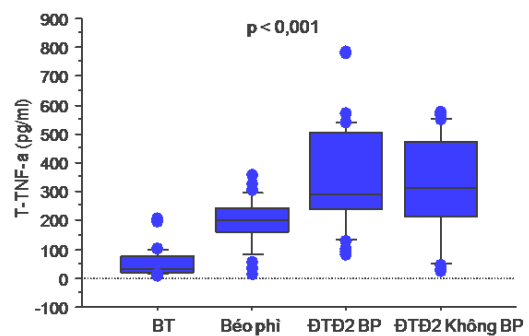
Ngược lại, nồng độ TNF- $\alpha$  tăng cao rõ rệt ở nhóm người béo phì, BN ĐTĐ týp 2 không béo phì và BN ĐTĐ týp 2 có béo phì so với người bình thường, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ). BN ĐTĐ týp 2 (bao gồm cả nhóm béo phì và không béo phì) có nồng độ TNF- $\alpha$  tăng cao rõ rệt so với nhóm người béo phì không ĐTĐ týp 2 ( $p < 0,01$ ).

Ngược lại với nồng độ của adiponectin, xu hướng tăng dần nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh từ người bình thường → người béo phì → BN ĐTĐ týp 2 không béo phì → BN ĐTĐ týp 2 béo phì.



Hình 1: Nồng độ adiponectin huyết thanh của các nhóm đối tượng nghiên cứu.

So sánh có sự khác biệt thống kê giữa 4 nhóm với  $p < 0,001$  (Kruskal-Wallis test).



Hình 2: Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh ở các nhóm đối tượng nghiên cứu.

So sánh có sự khác biệt thống kê giữa 4 nhóm với  $p < 0,001$  (Kruskal-Wallis test).

## BÀN LUẬN

Béo phì và ĐTĐ đang là vấn đề sức khỏe lớn trên toàn thế giới, trong đó có nước ta. Để có được cách phòng, chống và phương pháp điều trị hiệu quả, chúng ta cần hiểu rõ hơn về cơ chế sinh lý bệnh cũng như một số bệnh liên quan của bệnh béo phì và ĐTĐ [7]. Một trong những yếu tố

liên quan đó có thể do thay đổi nồng độ adiponectin và TNF- $\alpha$  huyết thanh, phù hợp với những nghiên cứu trước đây, ở người béo phì, nồng độ TNF- $\alpha$  tăng, nhưng nồng độ adiponectin lại giảm [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9].

Adiponectin là một protein có trọng lượng phân tử 30kD, gồm 244 axit amin, được tiết ra từ các mô mỡ và lưu thông trong máu với nồng độ cao. Nó có 3 thụ thể là AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin nằm trên nhiễm sắc thể 1q23 và 12q13 và T-cadherin có ở trong cơ, xương và gan [1]. Những nghiên cứu gần đây cho thấy: nồng độ adiponectin giảm ở người béo phì, kháng insulin và BN ĐTĐ týp 2. Kết quả bảng 3 cho thấy: nồng độ adiponectin cao nhất ở nhóm người khỏe mạnh, tiếp theo giảm dần ở nhóm người béo phì, đến BN ĐTĐ týp 2 không béo phì và thấp nhất ở BN ĐTĐ týp 2 béo phì. Trong một nghiên cứu gần đây đánh giá 46 trẻ em béo phì và 34 thanh niên bị béo phì, người ta thấy nồng độ adiponectin ở người béo phì thấp hơn hẳn so với người bình thường và nồng độ adiponectin có tương quan với một số chỉ số như glucose, kháng insulin và nồng độ insulin máu lúc đói [6]. Trong nhiều nghiên cứu khác cũng thấy adiponectin huyết thanh giảm rõ ở người béo phì và BN ĐTĐ týp 2 [1, 2, 3, 4, 5]. Một nghiên cứu gần đây trên 809 trường hợp nam giới người Malaysia, tuổi từ 40 - 70, bao gồm BN ĐTĐ týp 2 có hoặc không có hội chứng chuyển hóa (HCCH), người có HCCH không có ĐTĐ týp 2 và người khỏe mạnh đã chứng minh:

nồng độ adiponectin huyết thanh giảm rõ rệt ở BN ĐTĐ týp 2 có hoặc không có HCCH và giảm cả ở những người có HCCH chưa ĐTĐ týp 2. Giảm nồng độ adiponectin làm tăng rõ rệt nguy cơ gây ĐTĐ týp 2 và HCCH [4]. Tác giả cũng chỉ ra, nồng độ adiponectin tương quan nghịch với chỉ số BMI, vòng eo, chỉ số WHR, nồng độ triglyceride, glucose, HbA1C (%), nồng độ insulin, resistin và đặc biệt với chỉ số kháng insulin. Ngược lại, nồng độ adiponectin tương quan thuận với nồng độ HDL cholesterol. Điều này phỏng đoán mối liên quan của giảm adiponectin có thể gây tăng nguy cơ ĐTĐ týp 2 và HCCH [4].

Ngược lại, TNF- $\alpha$  là một cytokin tiền viêm, được sản xuất bởi đại thực bào, tế bào lympho và tế bào mỡ. Ở người béo phì, tăng TNF- $\alpha$  do tác động của hệ thống leptin hoặc các cytokin khác. Nghiên cứu gần đây cho thấy: tăng IL-6, CRP (C-reactive protein), TNF- $\alpha$  và giảm adiponectin, IL-10 dẫn đến tình trạng viêm, kháng insulin và gây nhiều tổn thương trong mô và cơ quan của cơ thể. Ở BN béo phì tăng biểu hiện TNF- $\alpha$  làm tăng ly giải lipid ở mô mỡ, dẫn đến tăng nồng độ axit béo tự do chưa este hóa, tăng triglyceride, gây tình trạng “nhiễm độc mỡ” tế bào và các cơ quan, hậu quả có thể gây tổn thương tế bào và các cơ quan như lắng đọng triglyceride tế bào và nội mô, tăng tiết insulin nền thông qua kích thích glucose, đồng thời tăng ly giải glycogen ở gan, tăng tân tạo glucose, gây kháng insulin và dẫn đến ĐTĐ týp 2 [1, 2, 3, 9]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ

TNF- $\alpha$  tăng cao rõ rệt ở nhóm BN ĐTĐ týp 2 béo phì, BN ĐTĐ týp 2 không béo phì, nhóm người béo phì và người khỏe mạnh. Như vậy, so với xu hướng giảm nồng độ adiponectin huyết thanh, nồng độ TNF- $\alpha$  thay đổi ngược lại, TNF- $\alpha$  từ người khỏe mạnh tăng theo mức độ bệnh  $\rightarrow$  béo phì  $\rightarrow$  ĐTĐ týp 2 không béo phì  $\rightarrow$  ĐTĐ týp 2 béo phì. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả ([Rosa JS](#) và CS, 2011; Zeyda M và CS, 2007): ở người béo phì, nồng độ TNF- $\alpha$  tăng cao rõ rệt so với người bình thường [8, 9].

### KẾT LUẬN

Nghiên cứu nồng độ adiponectin và TNF- $\alpha$  huyết thanh trên 135 trường hợp, bao gồm 30 người béo phì, 36 BN ĐTĐ týp 2 có béo phì, 39 BN ĐTĐ týp 2 không béo phì và 30 người bình thường, kết quả cho thấy: nồng độ adiponectin giảm rõ rệt ở nhóm người béo phì 5, tiếp đến là BN ĐTĐ týp 2 không béo phì và thấp nhất ở BN ĐTĐ týp 2 có béo phì. Ngược lại, nồng độ TNF- $\alpha$  tăng cao rõ rệt ở BN ĐTĐ týp 2 có béo phì, BN ĐTĐ týp 2 không béo phì, người béo phì và thấp nhất ở người khỏe mạnh, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ( $p < 0,001$ ).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Buechler C, Wanninger J, Neumeier M.* Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2011, Jun 21, 17 (23), pp.2801-2811.

2. *Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T.* Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011, Jan 1,16, pp.1663-1674.

3. *Havel PJ.* Update on adipocyte hormones;regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes.* 2004, 53, S143-S151.

4. *Lau CH, Muniandy S.* Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2011, Jan 21, 10 (1), p.8.

5. *Matsuzawa Y, Funahashi T, Kimura S, Shimomura I.* Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24, pp.29-33.

6. *Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985, Jul, 28 (7), pp.412-419.

7. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, WHO, 2000. 2002.

8. *Rosa JS, Heydari S, Oliver SR, Flores RL, Pontello AM, Ibardolaza M, Galassetti PR.* Inflammatory cytokine profiles during exercise in obese, diabetic, and healthy children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011, Sep, 3 (3).

9. *Zeyda M, Stulnig TM.* Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett.* 2007, Oct 15, 112 (2), pp.61-67.

