



Mối liên quan giữa béo phì và kháng insulin trong đái tháo đường typ 2

Nguyễn Thị Hương Giang
Trường Đại học Dược Hà Nội

SUMMARY

A relationship between obesity and type 2 diabetes is now generally well accepted. Diabetes mellitus is a complex metabolic disorder characterized by impaired insulin release and insulin resistance. Deregulation of fatty acid metabolism in obesity is the main culprit for developing insulin resistance and type 2 diabetes. Some of factors to developing obesity, insulin resistance and type 2 diabetes have discussed in this review, included the permanent elevation of free fatty acids in plasma, inflammation and oxidative stress. The present review is intended to describe the correlation between lipids, obesity and insulin resistance based on current literature, in order to elucidate involved molecular mechanisms in depth.

Từ khóa: Acid béo tự do, béo phì, đái tháo đường typ 2, kháng insulin

Giới thiệu chung

Đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 là bệnh rối loạn chuyển hóa phức tạp, đặc trưng bởi mức glucose tăng cao mạn tính trong máu cùng với những thay đổi trong các quá trình sinh hóa kể cả thoái hóa lipid, peroxid hóa lipid và giảm sản xuất chất vận chuyển glucose dẫn đến những rối loạn bài tiết insulin, hoặc giảm chức năng của insulin hoặc cả hai. Béo phì là tình trạng dự trữ các chất béo dư thừa trong cơ thể dẫn đến các bệnh lý tim mạch, kháng insulin và phát triển ĐTĐ typ 2. Ở bệnh nhân béo phì, mô mỡ sản xuất một lượng lớn các acid béo chưa bão hòa, glycerol, hormon và các cytokin viêm. Ngoài ra, béo phì làm tăng peroxid hóa lipid của tế bào mỡ dẫn đến tăng sinh các gốc oxy hóa tự do gây ra stress oxy hóa. Đây là các yếu tố làm phát triển tình trạng kháng insulin. Kháng insulin là một tình trạng trong đó các tế bào không đáp ứng với tác dụng bình thường của insulin do tế bào β tuyến tụy bài tiết, kết quả là glucose không được đưa vào trong các tế bào, tăng cao trong máu, cuối cùng dẫn đến ĐTĐ typ 2. Cùng với sự phổ biến của bệnh béo phì trên toàn thế giới, mối liên quan giữa béo phì với bệnh ĐTĐ ngày càng tăng lên. Theo Venables, hơn 80% bệnh nhân ĐTĐ typ 2 liên

quan đến béo phì và lối sống ít vận động. Còn theo báo cáo từ trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Mỹ, khoảng 55% bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đồng thời mắc béo phì, 85% bệnh nhân ĐTĐ có thừa cân [1].

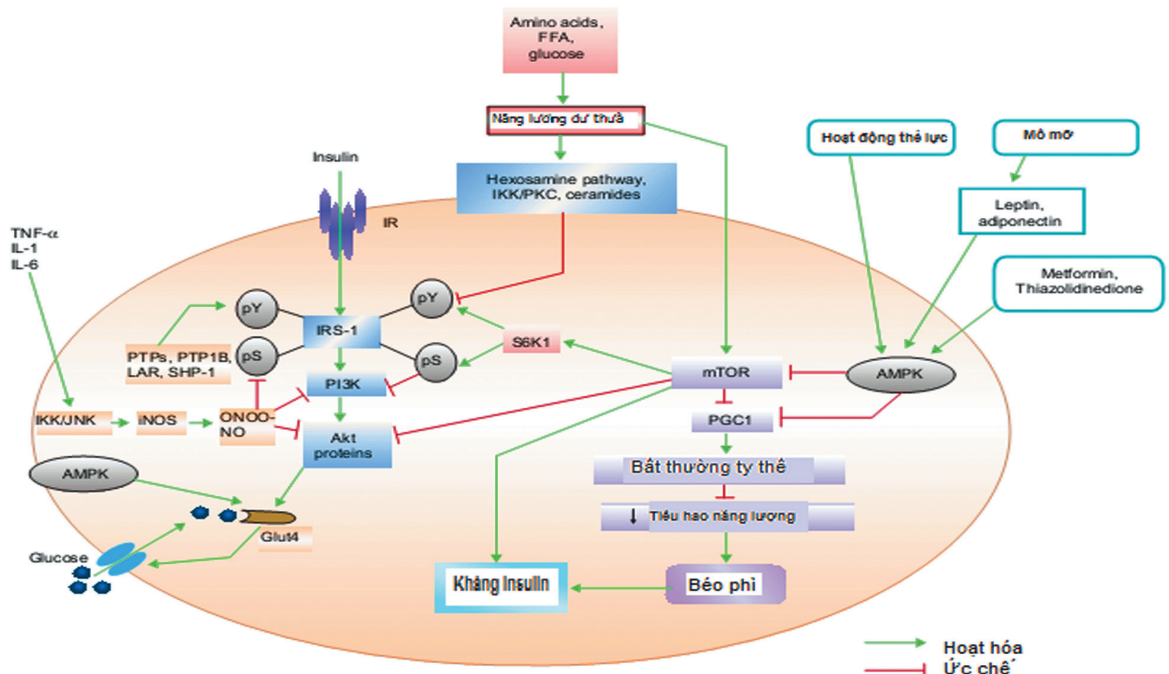
Trong bài tổng quan này, chúng tôi muốn tập trung tìm hiểu cơ chế phân tử nào đã thúc đẩy lipid hoặc các acid béo tự do (FFA - Free Fatty Acid) kháng insulin để làm sáng tỏ mối liên quan mạnh mẽ giữa béo phì, kháng insulin và ĐTĐ typ 2.

Béo phì dẫn đến kháng insulin trong ĐTĐ typ 2

Có 3 con đường quan trọng liên quan trực tiếp đến phát triển kháng insulin.

Hoạt hóa con đường mTOR thúc đẩy kháng insulin và ĐTĐ typ 2

Các chất dinh dưỡng dư thừa thúc đẩy kháng insulin bằng cách hoạt hóa protein kinase của con đường mTOR (mammalian target of the rapamycin). mTOR gây ra sự phosphoryl hóa serine (pS) của các IRS (insulin receptor substrates) bằng cách hoạt hóa S6 Kinase 1 (S6K1) làm IRS mất tác dụng hoạt hóa PI3K (phosphatidyl-inositol 3-kinase) và protein Akt, Akt chính là mục tiêu của con đường chuyển hóa của insulin. Khi hoạt hóa con đường mTOR/S6K1, chất dinh



Hình 1. Con đường mTOR/S6K1 và AMPK trong kháng insulin [2]

* AMPK (Adenosine Monophosphate (AMP)-activated Protein Kinase).

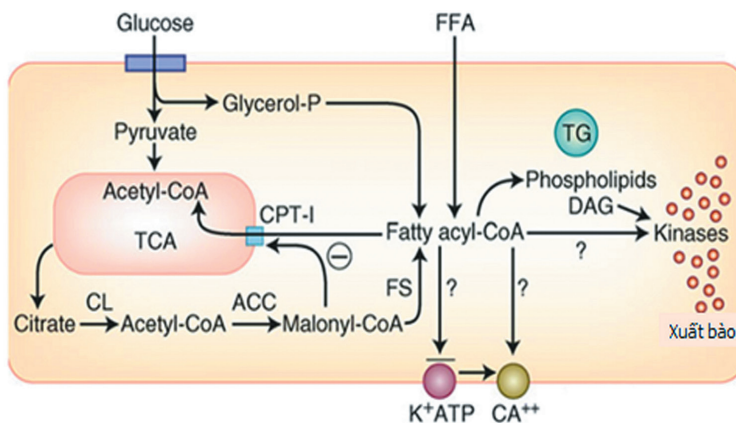
dưỡng dư thừa cũng gây ra kháng insulin bằng cách ức chế sự biểu thị của gen PGC1 (proliferator-activated receptor γ coactivator-1), làm giảm tiêu thụ năng lượng ti thể, từ đó dẫn đến béo phì. Con đường mTOR đóng vai trò rất quan trọng trong cân bằng glucose và được tìm thấy trong các tế bào cơ, mỡ và gan. Hoạt hóa con đường mTOR thúc đẩy kháng insulin, ngược lại ức chế con đường này có thể cải thiện kháng insulin [2].

Tăng acid béo tự do gây kháng insulin.

Đầu tiên, insulin gắn với receptor của nó, phosphoryl hóa các IRS, sau đó hoạt hóa PI3K, dẫn đến hoạt hóa Akt, làm tăng cường dịch chuyển GLUT4 đến bề mặt tế bào để nhập glucose vào trong tế bào. Khi nồng độ glucose ở trong phạm vi bình thường, acid béo tự do được vận chuyển vào trong ty thể thông qua enzyme carnitine-palmytoyl transferase-1 (CPT-1) và được β oxy hóa một ít. Ngược lại, ở bệnh nhân béo phì khi cả 2 nồng độ glucose và acid béo đều tăng cao, tế bào có xu hướng tăng sử dụng năng lượng từ acid béo tự do, do đó tăng tạo thành LC-CoA (long chain-CoA) trong bào tương. Đồng thời chuyển hóa glucose trong vòng TCA (tricarboxylic cycle) sinh ra citrat, mà dẫn tới sự hình

thành malonyl CoA trong bào tương. Trong tế bào β malonyl CoA ức chế hoạt động của CPT-1, do đó khóa sự oxy hóa acid béo và kết quả là tích lũy các ester acyl CoA chuỗi dài (LC-CoA) trong bào tương. Sự tích lũy của LC-CoA trong bào tương ảnh hưởng có hại đến chức năng của tế bào một cách trực tiếp hoặc gián tiếp thông qua các chất chuyển hóa của acid béo [ceramid, acyl-CoA, diacylglycerol (DAG)]. Tác dụng trực tiếp là do cả acetyl CoA và LC-CoA đều ức chế tế bào sử dụng glucose, gây kháng insulin. Acetyl CoA tăng sẽ ức chế pyruvat dehydrogenase và làm tăng nồng độ citrat trong tế bào nên gây ức chế phosphofructokinase, là enzyme quan trọng trong con đường thoái hóa glucose. Glucose 6 phosphat (G6P) tích lũy lại gây ức chế hexokinase, kết quả làm tăng nồng độ glucose trong tế bào do đó giảm vận chuyển glucose từ máu vào tế bào [2], [3].

Tác dụng gián tiếp là do tăng LC-CoA trong bào tương gây ức chế tổng hợp glycogen từ glucose, tăng tổng hợp triglyceride (TG), tăng DAG gây kháng insulin thông qua PKC (protein kinase C) và PPAR (Peroxisome proliferator activatedreceptor) [3]. DAG là chất hoạt hóa nội sinh của PKC, tăng



Hình 2. Mối liên hệ giữa chuyển hóa glucose và acid béo trong tế bào [4]

lượng DAG trong cơ xương ở người và mô hình động vật kháng insulin gây hoạt hóa isoforms đặc hiệu của PKC và hoạt hóa các phân tử tín hiệu trong con đường viêm như IKKs (I κ B β -kinase), NF κ B (nuclear factor κ B) và JNKs (c-Jun N-terminal kinase) dẫn đến ức chế IRS và PKB/Akt, do đó ức chế tín hiệu của insulin và ngăn chặn sự dịch chuyển của GLUT4. [5], [6]. Tăng acid béo tự do cũng làm tăng tổng hợp ceramid. Ceramid gây kháng insulin do ức chế sự phosphoryl hóa tyrosin của IRS, do hoạt hóa các protein kinase p38 và JNK (các protein kinase này được hoạt hóa bởi stress). Ceramid cũng ức chế sự hoạt hóa của Akt theo hai cơ chế. Trước tiên, ceramid hoạt hóa protein phosphatase 2A (PP2A), chất ức chế này xúc tác cho sự khử phosphoryl hóa Akt bằng cách loại bỏ sự hoạt hóa phosphat. Thứ hai, ceramid ức chế sự chuyển dịch của Akt đến gắn vào phức hợp PIP3-PDK1 tại màng tế bào [7]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cũng báo cáo về mối liên quan giữa stress oxy hóa và kháng insulin. Những bằng chứng gần đây cho thấy kháng insulin cũng xảy ra ngay trong tế bào β tuyến tụy, do tăng cao mạn tính các FFA đã làm tăng sản xuất NO (nitric oxid), gây phá hủy trực tiếp các tế bào của tuyến tụy, dẫn đến kháng insulin và cuối cùng là ĐTĐ typ 2 [2].

Các adipokine ảnh hưởng đến mức độ kháng insulin

Các adipokine do các tế bào của mô mỡ tiết ra, gồm adiponectin, resistin, leptin, các cytokin, interleukin 6 (IL6), tumour necrosis factor α (TNF α), visfatin, retinol-binding protein 4 (RBP4), chất hóa ứng động bạch

cầu đơn nhân monocytechemo-attractant protein 1 (MCP-1) [8]. Các yếu tố này có thể chia làm 2 nhóm: Nhóm các yếu tố gây tăng nhạy cảm insulin (gồm adiponectin, leptin) và nhóm các yếu tố gây kháng insulin (gồm TNF α , MCP-1, resistin, IL6,...)

Nhóm các yếu tố gây kháng insulin

TNF α được cho là nguyên nhân chính dẫn đến kháng insulin ở bệnh nhân béo phì. Do trong béo phì luôn có một tình trạng viêm mạn tính dẫn đến tăng TNF α . TNF- α hoạt động thông qua receptor p55, kích hoạt IKK β và JNK1 để ức chế con đường tín hiệu của insulin bằng cách tăng phosphoryl hóa các phân tử serin của IRS-1 trong tế mỡ. Ngoài ra, TNF- α cũng ức chế chức năng PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ), một họ receptor nhân có chức năng điều hòa phiên mã, có vai trò trong tổng hợp lipid và dự trữ chất béo trong tế bào. TNF α cũng gây giảm tác dụng của adiponectin ở mô mỡ và trong máu của bệnh nhân béo phì [6].

Adipokine MCP-1 và receptor CCR2 đóng vai trò hấp dẫn các đại thực bào đến mô mỡ trắng trong giai đoạn khởi đầu của phản ứng viêm ở chuột. Tăng tiết MCP-1 từ tế bào mỡ của chuột béo phì có thể kích hoạt sự thâm nhiễm của các đại thực bào, sau đó các tế bào này lại lần lượt tiết ra một loạt các chemokine (protein kích hoạt bạch cầu) khác và các cytokin khác do đó tiếp tục thúc đẩy phản ứng viêm tại chỗ và ảnh hưởng đến biểu hiện gen trong tế bào mỡ, dẫn đến kháng insulin hệ thống. Hoạt hóa resistin làm tăng kháng insulin toàn thân và giảm tác dụng của insulin trên



vận chuyển glucose ở tế bào mô mỡ. Kháng resistin gây tác dụng ngược lại. Tác dụng của resistin một phần cũng thông qua ức chế AMPK [8].

Nhóm yếu tố tăng nhạy cảm insulin

Leptin ức chế sản xuất insulin trong tế bào β . Ngoài ra Leptin còn làm tăng tiêu thụ năng lượng và giảm cảm giác thèm ăn do tác dụng lên các receptor leptin ở vùng dưới đồi. Adiponectin là một adipokin do tế bào mô mỡ tổng hợp và bài tiết, nồng độ trong máu khoảng 5-10 $\mu\text{g/ml}$, hiện nay adiponectin đang được coi như một chỉ số sinh học để đánh giá tình trạng kháng insulin [9]. Các vai trò quan trọng của adiponectin trong kháng insulin gồm: (1) làm tăng độ nhạy cảm insulin; (2) làm tăng quá trình oxy hóa acid béo; (3) tương quan đáng kể với stress oxy hóa và (4) có tác dụng chống viêm và điều hòa lên/xuống nhiều gen trong các con đường chuyển hóa khác nhau [10]. Phần lớn tác dụng trên chuyển hóa của các adipokin nói chung, trong đó có leptin, adiponectin đều thông qua hoạt hóa con đường AMPK.

Hoạt hóa con đường AMPK làm giảm kháng insulin

AMPK (Adenosine Monophosphate (AMP)-activated Protein Kinase) là một proteinkinase, có chức năng như một cảm biến năng lượng của tế bào và điều hòa chính cho sự chuyển hóa carbohydrat và lipid thông qua các tác dụng trên tổng hợp cholesterol, oxy hóa các acid béo và trên quá trình tổng hợp glucose ở gan.

Sau khi Adiponectin gắn vào receptor của nó làm

hoạt hóa AMPK. AMPK kích thích sự oxy hóa acid béo bằng cách ức chế enzym acetyl-CoA carboxylase β (ACC β), enzym xúc tác cho phản ứng tổng hợp malonyl CoA từ acetyl CoA, do đó làm giảm nồng độ malonyl CoA trong tế bào, dẫn đến giảm tổng hợp acid béo do ức chế vận chuyển acid béo vào ty thể để β oxy hóa acid béo. Bằng cách hoạt hóa PPAR γ , AMPK cũng làm tăng tốc độ β oxy hóa, đồng thời AMPK cũng ức chế tổng hợp nitric oxide (iNOS), cũng như tín hiệu mTOR/S6K1, vì thế làm tăng vận chuyển GLUT4 qua màng, cuối cùng làm tăng sự hấp thu glucose vào tế bào, cải thiện tình trạng kháng insulin (hình 1) [10], [9]. Do đó AMPK là một đích quan trọng trong điều trị ĐTĐ typ 2. Một số thuốc có tác dụng hoạt hóa AMPK như metformin, AICAR (aminoimidazol 4-carboxamid ribosid) và A76966 đang được tiếp tục nghiên cứu và phát triển.

Kết luận

Có thể nói mối liên quan giữa béo phì, kháng insulin là mối quan hệ nhân quả, phức tạp, có sự tham gia của nhiều yếu tố dẫn đến ĐTĐ typ 2. Việc thay đổi lối sống (ít vận động, hút thuốc lá, uống rượu, căng thẳng tâm lý) cũng như cân bằng lại chế độ ăn, có thể ngăn chặn béo phì và kiểm soát được bệnh ĐTĐ. Nghiên cứu về cơ chế phân tử là cần thiết để tìm ra các đích điều trị chống lại căn bệnh được coi là sát thủ thầm lặng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Venables M.C và Jeukendrup A.E (2009), "Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus", *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*. 25(1), pp. S18-23.
2. Biswajit Mukherjee và các cộng sự (2013), "Obesity and Insulin Resistance: An Abridged Molecular correlation", *Lipid Insights*. 6, pp. 1-11.
3. Poitout V. và Robertson R.P. (2008), "Glucolipototoxicity: fuel excess and betacell dysfunction", *Endocrine Review*. 29, pp. 351-66.
4. Jay S.Skyler (2012), "Atlas of Diabetes", *Springer*, pp 10.
5. Sun Z Yi Lin (2010), "REVIEW: Current views on type 2 diabetes", *Journal of Endocrinology*. 204, pp. 1-11.
6. Jianping Ye (2013), "Mechanism of insulin resistance in obesity", *Front Med* 7(1), pp. 14-24.
7. Sehamuddin Galadari và các cộng sự (2013), "Role of Ceramide in diabetes mellitus: evidence and mechanisms", *Lipid in Health and Disease*. 12(98).
8. Masato Kasuga (2006), "insulin resistance and pancreatic β cell failure", *The Journal of Clinical Investigation*. 116(7), pp. 1756-1760.
9. Kurt HoLund (2014), "Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance", *Danish medical journal*. 61(7), pp. B4890.
10. Maitree Bhattacharyya Kakali Ghoshal (2015), "Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity", *World Journal of Diabetes*. 6(1), pp. 151-166.