

LEPTIN VÀ ADIPONECTIN – HAI NỘI TIẾT TỐ QUAN TRỌNG CỦA MỠ TRẮNG

Trần Hữu Dàng¹, Trần Thừa Nguyên²

TÓM TẮT

Mô mỡ là một cơ quan chuyển hóa và nội tiết phức tạp, quan trọng và rất năng động. Bên cạnh các tế bào mỡ, mô mỡ còn chứa mô liên kết, mô thần kinh, và các tế bào miễn dịch. Mô mỡ không chỉ đáp ứng hướng tâm tín hiệu từ hệ thống nội tiết tố truyền thống và hệ thống thần kinh trung ương mà còn đáp ứng và tiết ra các yếu tố có chức năng nội tiết quan trọng. Những yếu tố này bao gồm leptin, các cytokine khác, adiponectin, các thành phần bổ sung, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), protein của hệ thống renin-angiotensin và resistin. Mô mỡ cũng là một địa điểm chính cho sự chuyển hóa của các steroid sinh dục và glucocorticoid. Hiện nay, leptin và adiponectin đang được quan tâm nghiên cứu hơn cả, đặc biệt trên các đối tượng thừa cân, béo phì.

Từ khóa: mô mỡ trắng, leptin, adiponectin

ABSTRACT

LEPTIN AND ADIPONECTIN – THE IMPORTANT HORMONE IN WHITE ADIPOSE TISSUE

Tran Huu Dang¹, Tran Thua Nguyen²

Adipose tissue is a complex, essential, and highly active metabolic and endocrine organ. Besides adipocytes, adipose tissue contains connective tissue matrix, nerve tissue, and immune cells. Adipose tissue not only responds to afferent signals from traditional hormone systems and the central nervous system but also expresses and secretes factors with important endocrine functions. These factors include leptin, other cytokines, adiponectin, complement components, plasminogen activator inhibitor-1, proteins of the renin-angiotensin system, and resistin. Adipose tissue is also a major site for metabolism of sex steroids and glucocorticoids. Currently, leptin and adiponectin are being interested in studying, especially on the subject of overweight and obesity.

Key words: Adipose tissue, leptin, adiponectin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trước đây mô mỡ trắng được xem như nơi dự trữ năng lượng một cách thụ động, quan niệm đó hiện nay không còn phù hợp nữa. Năm 1987, người ta đã biết mô mỡ trắng sản xuất các steroid sinh dục

và adipisin, một yếu tố nội tiết làm giảm cân rõ ở loài gặm nhấm bị béo phì. Sau đó, năm 1994, leptin được phát hiện, khẳng định mô mỡ trắng như một cơ quan nội tiết. Hiện nay, mô mỡ trắng được biết là nơi tiết ra nhiều loại peptide khác nhau có hoạt

1. Đại học Y Dược Huế
2. Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 14/8/2015; Ngày phản biện (revised):
- Ngày đăng bài (Accepted): 7/9/2015
- Người phản biện:
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Hữu Dàng
- Email: bsthdang@gmail.com; ĐT: 0913465427

tính sinh học đó là những adipokine có tác dụng tại chỗ (autocrine/paracrine) cũng như toàn thân (endocrine). Mô mỡ trắng bao gồm các tế bào mỡ liên kết lỏng lẻo với nhau tập trung nhiều mạch máu và các dây thần kinh. Ngoài ra, nó còn chứa các đại thực bào, bạch cầu, nguyên bào sợi, tế bào mầm của mô mỡ (adipocyte progenitor cells) và tế bào nội mô [1].

Mô mỡ trắng có thể được tìm thấy ở một số cơ quan, nó không chỉ có vai trò cách nhiệt mà còn là một kho dự trữ để sản xuất năng lượng mà còn có nhiều chức năng khác, bao gồm cách nhiệt, dự trữ năng lượng carbon dư thừa dưới dạng triacylglycerol và là trung gian cân bằng glucose nội mô. Mô mỡ trắng cũng đóng vai trò quan trọng như một cơ quan nội tiết/miễn dịch bằng cách tiết adipokines như các cytokine viêm, yếu tố hỗ trợ, chemokine, và protein giai đoạn cấp tính. Chức năng nội tiết của mô mỡ trắng điều khiển sự thèm ăn, chuyển hóa năng lượng, chuyển hóa glucose và lipid, quá trình viêm và các chức năng sinh sản. Ngoài các đặc điểm trên, mô mỡ trắng còn có nhiều thụ thể đáp ứng với các hormone truyền thống đến từ các tuyến nội tiết cũng như từ hệ thần kinh trung ương. Như vậy, ngoài chức năng dự trữ và phóng thích năng lượng, mô mỡ còn có chức năng như một bộ máy chuyển hóa cho phép thông tin đến các cơ quan xa kể cả hệ thần kinh trung ương. Thông qua mạng tương tác này, mô mỡ trắng tham dự vào các tiến trình sinh học khác nhau bao gồm chuyển hóa năng lượng, chức năng thần kinh nội tiết và chức năng miễn dịch. Mô mỡ trắng là một cơ quan nội tiết và chuyển hóa chủ động cao, một cơ quan phức tạp. Ngoài các hormone được tiết từ tế bào mỡ như leptin, adiponectin, các cấu trúc khác của mô mỡ (mô liên kết, thần kinh, các tế bào mạch máu đệm, các tế bào miễn dịch) còn tiết ra nhiều chất protein khác. Mỗi loại mô mỡ có riêng mỗi kiểu sản xuất và tiết adipokine. Chẳng hạn như sự sản xuất và tiết IL-6 và PAI-1 ở mô mỡ nội tạng tương đối cao hơn, trong khi leptin và adiponectin được sản xuất và tiết ở mô mỡ dưới da trội hơn [5], [6].

Hiện nay, leptin và adiponectin đang được quan

tâm nghiên cứu hơn cả, đặc biệt trên các đối tượng thừa cân, béo phì.

II. LEPTIN

2.1. Nguồn gốc của leptin

Được phát hiện năm 1994. Từ leptin có nguồn gốc Hy Lạp: leptos có nghĩa là gầy, là một polypeptid 16 kDa chứa 167 acid amin có cấu trúc tương đồng với cytokine. Theo Kershaw và Flier, mô mỡ dưới da tiết nhiều leptin hơn là mô mỡ nội tạng. Tuy nhiên theo John E. Morley và Haipeng Xiao lại cho rằng mỗi tế bào mỡ ở bụng tiết nhiều leptin hơn so với mỗi tế bào mỡ ở đùi. Một lượng nhỏ leptin cũng được tiết ra từ biểu mô của dạ dày và nhau thai.

Hiệu quả của leptin lên sự cân bằng năng lượng đã được hiểu rõ, thông qua vùng dưới đồi cũng như thông qua hoạt động trực tiếp ở mô ngoại biên gồm cơ và tế bào beta ở tụy tạng. Leptin trong máu giảm nhanh chóng khi hạn chế calori và giảm cân. Sự giảm leptin đi kèm với các đáp ứng sinh lý của sự đói như tăng sự ngon miệng và giảm tiêu hao năng lượng. Ở người béo phì, leptin tăng cao do kháng leptin. Dù leptin tăng cao do nội sinh hoặc do điều trị với leptin ngoại sinh cũng không làm giảm cân do tình trạng đề kháng này.

Ngoài hiệu quả điều chỉnh năng lượng, leptin còn điều hoà chức năng thần kinh nội tiết và hệ nội tiết. Thiếu leptin làm tăng hoạt động trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận và ức chế trục dưới đồi-tuyến yên-tuyến giáp cũng như trục sinh dục. Leptin làm giảm cortisone, ức chế tiết CRH dưới đồi do stress. Cơ chế tác dụng tăng hoạt động trục thượng thận chưa được rõ. Leptin bình thường hoá nồng độ hormone giáp bị thấp do thiếu leptin trước đó, một phần do kích thích tiết và tăng tác dụng của TRH từ dưới đồi. Leptin kích thích sự dậy thì, dùng leptin thay thế trong lúc đói ngăn chặn được các thay đổi ở trục sinh dục cũng như trục giáp trạng do sự đói ở người bình thường. Leptin cũng có các tác dụng trực tiếp lên các thụ thể leptin ngoại biên ở buồng trứng, tinh hoàn, tiền liệt tuyến, rau thai [2].

2.2. Chức năng của leptin

2.2.1. Điều hòa trọng lượng cơ thể

Leptin và adiponectin – hai nội tiết tố quan trọng của mỡ trắng

Leptin điều chỉnh thái độ ăn uống, cảm giác đói, thân nhiệt và sự tiêu hao năng lượng cơ thể [7]. Tiêm leptin hằng ngày cho chuột làm giảm ăn một cách trầm trọng sau vài ngày và có thể làm thể trọng giảm đến 50% sau 1 tháng. Sự giảm thể trọng này có thể được giải thích:

- Giảm đói và giảm tiêu thụ thức ăn: tác dụng này qua trung gian một phần bởi sự ức chế hoạt động neuropeptide Y (NPY) và agouti-related peptide (AgRP), đồng thời tăng cường hoạt động của alpha-melanocortin stimulating hormone. NPY và AgRP là những chất kích thích rất mạnh sự ăn uống.

- Gia tăng tiêu hao năng lượng: được đánh giá thông qua sự tiêu thụ oxy tăng, thân nhiệt cao hơn và giảm khối lượng mô mỡ.

Khác với sự giảm cân do tiết thực kiêng ăn có thể làm giảm cả khối mỡ và khối nạc, sự giảm cân do tiêm leptin chỉ làm giảm khối mỡ mà không có tác dụng làm giảm khối nạc. Những cơ chế tác dụng của leptin lên chuyển hóa khá phức tạp và người chưa hiểu rõ đầy đủ. Ngoài vai trò tại vùng dưới đồi, có vẻ như các mô ngoại biên gồm cơ và tế bào beta ở tụy cũng có vai trò.

Leptin trong máu giảm nhanh chóng khi hạn chế calori và giảm cân. Sự giảm leptin đi kèm với các đáp ứng sinh lý của sự đói như tăng sự ngon miệng và giảm tiêu hao năng lượng. Ở người béo phì leptin tăng cao do đề kháng leptin. Dù leptin tăng cao do nội sinh hoặc do điều trị với leptin ngoại sinh cũng không làm giảm cân do tình trạng đề kháng này. Cơ chế đề kháng leptin chưa được rõ, dường như do khiếm khuyết trong thông tin từ leptin hoặc vận chuyển qua hàng rào máu não.

2.2.2. Tác dụng trên hệ nội tiết - thần kinh

Ngoài hiệu quả điều chỉnh năng lượng, chức năng sinh sản, leptin còn điều hòa chức năng thần kinh nội tiết và hệ nội tiết. Thiếu leptin làm tăng hoạt trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận và ức chế trục dưới đồi - yên - giáp cũng như trục sinh dục. Leptin làm giảm cortisone, ức chế tiết CRH dưới đồi do stress. Cơ chế tác dụng tăng hoạt trên trục thượng thận chưa được rõ. Leptin bình thường hóa nồng độ hormone giáp bị thấp do thiếu leptin trước

đó, một phần do kích thích tiết và tăng tác dụng của TRH từ vùng dưới đồi [1], [8].

2.2.3. Tác dụng trên tim mạch

Leptin góp phần làm tăng huyết áp thông qua sự hoạt hóa giao cảm, leptin làm tăng tái hấp thu natri ở thận từ đó làm tăng thể tích máu góp phần làm tăng thêm huyết áp. Ở bệnh nhân béo phì leptin máu tăng do bị đề kháng tác dụng về phương diện làm giảm cân, nhưng theo William G. Haynes, tác dụng tăng hoạt giao cảm và tăng áp mạch máu của leptin vẫn tồn tại. Sự đề kháng có tính chất chọn lọc này trên bệnh nhân béo phì kèm với tình trạng tăng leptin máu gây thêm những tác dụng bất lợi trên hệ tim mạch ở bệnh nhân béo phì.

Ở bệnh nhân béo phì, thường có sự đề kháng insulin do các hormon khác tiết ra từ mô mỡ gây hiện tượng tăng insulin máu, bản thân insulin máu tăng cũng kích thích hệ giao cảm và tăng giữ natri đã làm tăng huyết áp. Nhiều protein của hệ RAS được sản xuất từ mô mỡ cũng trực tiếp làm tăng huyết áp [5], [9].

Tất cả các biểu hiện trên đây xuất hiện cùng lúc trên bệnh nhân béo phì gây nên hậu quả xấu trên hệ tim mạch. Tỷ lệ tăng huyết áp tăng cao trên đối tượng béo phì [1].

2.2.4. Chức năng sinh sản

Từ lâu người ta đã biết rằng sự thiếu ăn làm giảm chức năng sinh sản. Ở phụ nữ có lượng mỡ cơ thể quá thấp chu kỳ kinh nguyệt sẽ dừng lại. Ở động vật thiếu ăn người ta cũng ghi nhận hiện tượng tương tự. Biểu hiện dậy thì thường liên quan đến tuổi và cả tình trạng của cơ thể.

Nồng độ leptin thấp ở người và động vật có lượng mỡ cơ thể thấp, chứng tỏ leptin có vai trò trong điều hòa chức năng sinh sản. Tác dụng này có thể một phần do leptin có khả năng làm tăng tiết hormone giải phóng hormone hướng sinh dục (Gonadotropin - releasing hormone = GnRH) từ đó làm tăng hormone kích sinh nang noãn (Follicle - stimulating hormone = LH) và hormone kích thích sinh hoàng thể (Luteinizing hormone = LH) từ thùy trước tuyến yên.

Vai trò của leptin liên quan tới chức năng sinh

sản trước hết thể hiện qua hiện tượng dậy thì. Thí nghiệm trên chuột giai đoạn tiền dậy thì được điều trị leptin nhằm mục đích giảm cân, người ta cũng đã ghi nhận được khả năng sinh sản và dậy thì xuất hiện sớm hơn so với lô chứng. Ngoài ra, trên người bị đột biến bất hoạt gen thụ thể leptin không những bị béo phì mà còn không dậy thì được [6].

2.2.5. Các chức năng khác

Leptin còn có nhiều vai trò về nội tiết khác như: điều hoà chức năng miễn dịch, tạo huyết, tân sinh mạch máu và phát triển xương. Leptin bình thường hóa chức năng miễn dịch bị ức chế do suy dinh dưỡng và thiếu leptin. Leptin cũng thúc đẩy sự tăng sinh và sự biệt hoá tế bào tạo máu, thay đổi sự sản xuất cytokine do tế bào miễn dịch, kích thích sự phát triển tế bào nội mạc mạch máu, tân sinh mạch máu và đẩy nhanh sự lành vết thương. Thiếu leptin làm tăng khối lượng xương ngay cả trên đối tượng tăng cortisol máu và suy sinh dục, tác động này thông qua khu vực giữa vùng dưới đồi. Khu vực có đáp ứng với leptin này lại có ảnh hưởng lên hoạt động của hệ thần kinh thực vật. Nhiều nghiên cứu cho thấy leptin làm giảm khối lượng xương một cách gián tiếp thông qua hoạt hóa hệ thần kinh thực vật. Rõ ràng leptin có nhiều chức năng nội tiết khác nhau ngoài vai trò điều chỉnh năng lượng [1], [2].

III. ADIPONECTIN

3.1. Nguồn gốc của adiponectin

Adiponectin được phát hiện vào thập niên 90 bởi bốn nhóm nghiên cứu độc lập, vì thế adiponectin được biết đến với những tên gọi khác nhau xuất phát từ các nghiên cứu này như [4]:

- Acrp30 (adipocytes complement-related protein of 30 kDa)

- AdipoQ, GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa)

- ApM1 (adipose most abundant gen transcript 1)

Adiponectin là một protein giống collagen, được cấu tạo bởi 224 acid amin, trọng lượng phân tử 30 kDa, nó được tiết bởi các tế bào mỡ và hoạt động như một hormon có tác dụng chống viêm và làm tăng nhạy cảm insulin.

Trong máu adiponectin tồn tại ở 3 dạng khác

nhau là trimer, hexamer và trọng lượng phân tử cao (HMW: high molecular weight) là các adiponectin có từ 12-mer đến 18-mer [4].

Phân tử HMW-adiponectin có thể bị cắt thành các thể nhỏ hơn hoặc những mảnh hình ống, đây là những phân tử có tiềm năng hơn dạng adiponectin trọng lượng phân tử cao.

Adiponectin được tiết bởi tế bào mỡ trắng. Nồng độ adiponectin ở trong cơ xương, gan, đại tràng, cơ tim, tuyến nước bọt và nhau thai thấp hơn nhiều so với mô mỡ. Ngoài ra, adiponectin cũng được phát hiện với nồng độ rất thấp ở dịch não tủy và tuyến sữa. Adiponectin có chứa một vùng biến đổi mạnh giống collagen đầu có N- tận trên đoạn cuối -NH₂ (- gốc amin) và vùng hình ống ở đầu có C- tận, đây là phần có cấu trúc giống với TNF- α . Ngoài ra, các adipokine khác được tiết bởi mô mỡ như leptin có tác dụng đối ngược với tác dụng của adiponectin [1], [4].

Nồng độ lưu thông trong máu của adiponectin có tương quan nghịch với chỉ số khối của cơ thể (BMI). Nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ adiponectin giảm ở những người béo phì và bệnh nhân ĐTĐ type 2, trong khi đó các adipokine khác lại tăng cao trong máu ở những bệnh nhân này [4].

3.2. Chức năng của adiponectin

3.2.1. Điều hòa trọng lượng cơ thể, ngăn ngừa béo phì

Adiponectin có 2 thụ thể tiếp nhận: thụ thể AdipoR1 có liên quan chặt chẽ với sự hoạt hóa thông qua con đường tín hiệu AMPK (AMP-activated protein kinase) có vai trò điều hòa ức chế chuyển hóa tân tạo glucose và phối hợp với tăng oxy hóa mỡ. Thụ thể AdipoR2 có liên quan mạnh mẽ với sự hoạt hóa con đường tín hiệu PPAR- δ (peroxisome proliferator-activated receptor- δ), con đường tín hiệu này kích thích quá trình tiêu thụ năng lượng bằng tăng cường oxy hóa mỡ, ức chế viêm và stress oxy hóa. Vai trò của PPAR- δ làm tăng tổng hợp và bài tiết adiponectin, ngược lại khi dư thừa năng lượng adiponectin giảm xuống hoặc thiếu hụt hay đề kháng leptin.

Sau khi gắn với AdipoR1, adiponectin có tác

dùng làm tăng nhạy cảm insulin và tăng tiêu thụ mỡ làm phục hồi lại tác dụng của leptin, trong khi đó lại có khả năng chống lại quá trình xơ vữa động mạch, chống viêm và chống oxy hóa. Vì vậy, adiponectin ngăn cản được sự phát triển béo phì.

Những nghiên cứu khác cho thấy, khi bổ sung kéo dài adiponectin có tác dụng chống béo phì rõ rệt trên chuột đột biến gen gây béo phì. Tác dụng chống béo phì của adiponectin thông qua cơ chế làm tăng cường tiêu thụ năng lượng. Việc giảm khối mỡ ở những con chuột đột biến gen bằng tăng cường biểu hiện adiponectin đồng thời cũng ngăn ngừa được tử vong sớm của động vật thực nghiệm có chế độ ăn giàu chất béo. Cơ chế có thể do hạn chế các tổn thương DNA. Ngược lại, khi thiếu hụt adiponectin dẫn đến tăng rõ rệt tình trạng béo phì ở chuột đột biến gen [3], [4].

3.2.2. Điều hòa glucose máu

Sự giải phóng adiponectin có thể do tác động trực tiếp làm tăng khả năng vận chuyển, tăng cường oxy hóa, tăng tiêu thụ mỡ và làm giảm nồng độ lipid trong tế bào cơ. Do đó, adiponectin làm tăng cường chức năng của dòng tín hiệu insulin. Đồng thời, adiponectin cũng có thể làm tăng nhạy cảm của tế bào gan đối với insulin bằng cả con đường tác động trực tiếp, hoặc gián tiếp gây giảm nồng độ lipid máu. Vì vậy, tác động của adiponectin làm tăng cường cải thiện sự nhạy cảm của insulin, tăng dung nạp glucose của tế bào và điều hòa glucose máu ở người béo phì.

Trên mô hình động vật gây béo phì và đái tháo đường, khi được hỗ trợ bằng adiponectin đã làm giảm rõ rệt trọng lượng cơ thể động vật, làm tăng hoạt tính insulin và tăng dung nạp glucose. Tác dụng này là kết quả của sự tăng cường oxy hóa acid béo ở cơ xương và làm tăng hoạt tính của insulin chống lại quá trình thoái hóa glucose ở gan [4], [10]

3.2.3. Cải thiện đề kháng insulin

Thí nghiệm tiêm adiponectin tái tổ hợp vào chuột nhắt hoặc làm tăng adiponectin trường diễn ở chuột chuyển gen đã chứng minh rõ rệt tác dụng làm tăng nhạy cảm insulin mạnh mẽ của phân tử adiponectin trong cơ thể (Kadowaki và cs, 2006)

trong khi đó trên chuột khiếm khuyết gen tổng hợp adiponectin hoặc khuyết thiếu đồng thời hai gen mã hóa adiponectin làm tăng đề kháng insulin.

Tác động làm tăng nhạy cảm insulin của adiponectin là kết quả của sự ức chế tân tạo glucose ở gan và làm tăng vận chuyển glucose ở cơ quan trung gian của con đường tín hiệu AMPK. Ngoài ra, adiponectin đồng thời có tác dụng làm tăng cường tiêu thụ năng lượng, tăng cường oxy hóa acid béo ở gan và cơ, qua đó adiponectin tiếp tục làm tăng nhạy cảm insulin trong cơ thể.

Theo Bauche và cs (2007), Schroeder và cs (2005), thông qua ức chế TNF- α và ức chế viêm ở mô mỡ, adiponectin có tác dụng làm tăng cường và cải thiện sự nhạy cảm của insulin [4].

Những nghiên cứu gần đây trên chuột chuyển gen đã chứng minh adiponectin có vai trò tăng cường cải thiện và điều hòa chuyển hóa lipid. Adiponectin có tác dụng làm giảm nồng độ triglyceride huyết tương thông qua cơ chế làm tăng cường quá trình dị hóa VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp) ở cơ, cũng như trực tiếp làm tăng khả năng vận chuyển, tăng oxy hóa mỡ và làm giảm nồng độ lipid trong tế bào cơ [4], [10].

3.2.3. Các chức năng khác

Adiponectin đã được chứng minh có nhiều tác dụng rõ rệt trên chuyển hóa lipid cũng như tác dụng chống viêm và chống xơ vữa động mạch. Ngoài ra, ở ngoại vi adiponectin có tác dụng tham gia hoạt động điều hòa lượng thức ăn đưa vào và điều hòa khả năng tiêu thụ năng lượng của cơ thể.

Theo Bauche và cs (2007), Schroeder và cs (2005), thông qua ức chế TNF- α và ức chế viêm ở mô mỡ, adiponectin có tác dụng làm tăng cường và cải thiện sự nhạy cảm của insulin. Các nghiên cứu khác gần đây trên người đều chứng minh tăng nồng độ adiponectin huyết tương có liên quan chặt chẽ và độc lập với giảm nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường type 2 ở những người khỏe mạnh [4], [6].

IV. KẾT LUẬN

Việc tìm ra leptin và adiponectin là sự kiện đáng kể làm thay đổi các quan điểm trước đây về chức

năng sinh lý học mỡ trắng.

Chức năng ổn định nội mô của mỡ trắng dựa trên tác dụng của các chất được chúng tiết ra trong các vị trí dự trữ khác nhau. Hiện nay, nhờ thành tựu của

công nghệ gen, các nhà khoa học đã phát hiện được rất nhiều chất khác nữa được tiết ra từ mô mỡ. Vì vậy, nghiên cứu mô mỡ và béo phì vẫn đang là vấn đề rất được quan tâm hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Hữu Dàng (2005), “Khái niệm hiện nay về mô mỡ”, *Tạp chí Y học thực hành- Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học - Đại hội Nội tiết- Đái tháo đường Việt Nam lần thứ 3*, 507- 508, tr. 53- 57.
2. Phùng Trung Hùng, Nguyễn Phước Long, Nguyễn Thị Huyền Trang (2013), “Giới thiệu về mô mỡ”, Ebook Online, www.docsachysinh.com.
3. Đỗ Ngọc Liên (2007), “Receptor được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom (PPAR)”, *Sinh học màng tế bào*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, tr.37- 42.
4. Nguyễn Kim Lưu (2012), *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Adiponectin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y
5. Trần Thừa Nguyên (2011), *Nghiên cứu kháng insulin ở người cao tuổi thừa cân-béo phì*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Huế.
6. Abdel Hay Ranis M, Omars et al (2011), “Skin tags, leptin, metabolic syndrome and change of the life style”, *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 77(5), pp. 577- 580.
7. Anne R, Mirza Shaper, Qu Hui-Qi et al (2011), “Adiponectin/leptin ratio and Metabolic Syndrome in a Mexico American population”, *Clinical and Investigative Medicine*, 34(5), pp. 290-297.
8. Catherine M. Phillips, Louisa Goumidei, Sandrine Bertrais et al (2010), “Leptin Receptor Polymorphisms Interact with Polyunsaturated Fatty Acids to Augment Risk off Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Adults”, *The Journal of Nutrition*, 140(2), pp. 238- 244.
9. Sun Kai, Kusminski Christine M, Scherer Phillip E (2011), “Adipose tissue remodeling and obesity”, *Journal of Clinical Investigation*, 121(6), pp. 2094- 2101.
10. Stefan N, Stumvoll M (2002), “Adiponectin-its role in metabolism and beyond”, *Horm Metab Res*, 34(9), pp. 74- 469