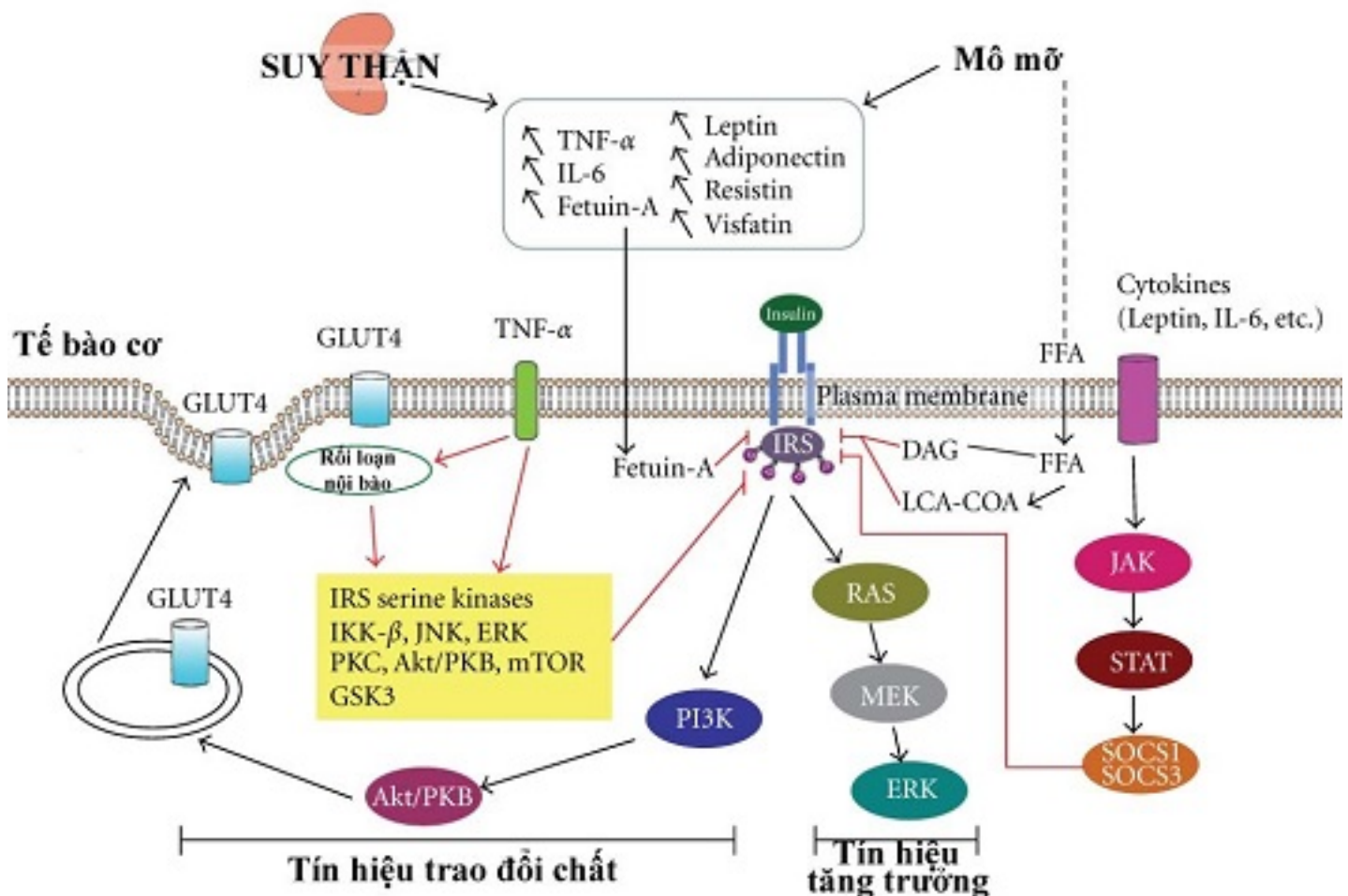


Bs CK2 Nguyñ n Ngñ c Vñn Khoa - Khoa Cñ p Cñ u

Kháng insulin (KI) là mñ t biñ n chñ ng thñ ñ ng thñ y cñ a bñ nh thñ n mñ n (BTM) giai ñoñ n cuñ i ññ a trñn thñ ñghiñ m kñ p ññ ng ññ ng-cñ ñ ng insulin. Kháng insulin cũng có mñ t trong bñ nh thñ n mñ n giai ñoñ n ññ u, ngay cñ khi tñ c ññ lñ c cñ u thñ nñ m trong phñ m vi bñnh thñ ñ ng. Tñ c ññ thanh thñ i glucose tñ ñ ng quan nghñ ch vñ i nñ ng ññ creatinine huyñ t thanh và tñ ñ ng quan thuñ n vñ i ññ thanh thñ i creatinin. Nhiñ u nghiñn cñ u trñn ñiñ n rñ ng sñ ññ ng ññ liñ u tñ cñc nguy cñ xñ vñ a ññ ng mñ ch trong cñ ng ññ ng ññ xác nhñ n hñ i chñ ng chuyñ n hóa ññ ñoñn ññ c nguy cñ mñ c bñ nh thñ n mñ n và nhñ n thñ y kháng insulin có liñn hñ vñ i bñ nh thñ n mñ n và sñ suy giñ m nhanh chóng chñ c nñng thñ n. Vñ y cñ chñ KI □ bñ nh thñ n mñ n nhñ thñ ññ ññ?



Kháng insulin ở bệnh thận mạn tính

Chú thích: Suy thận dẫn đến tình trạng viêm mô toàn thân và tăng chuyển hóa mỡ trong huyết động. TNF- α kích hoạt mô mỡ phân hủy, tạo ra các axit béo tự do. Các tế bào mỡ, FFAs kích hoạt các yếu tố phiên mã, chuyển hóa thành thành phần kích hoạt thụ thể peroxisome proliferator (peroxisome proliferator-activated receptor - PPAR), và tạo ra các sản phẩm bao gồm diacylglycerol (DAG) và chuỗi acyl-CoA (LCA-CoA), sản phẩm kích hoạt protein kinase C (PKC) và gây phosphoryl hóa thụ thể insulin nội bào (IRS) -1/2. Các tế bào mỡ, TNF- α kích hoạt một loạt các kinase bao gồm IKK- β , c-Jun NH2-terminal kinase (JNK), kinase ngoại bào quy định tín hiệu (ERK), protein kinase C (PKC), Akt (PKB), rapamycin nội bào (mTOR), và glycogen synthase kinase 3 (GSK3) chịu trách nhiệm cho sự phosphoryl hóa thụ thể insulin (InsR) và IRS-1 trên domain serine / threonine. Sự ức chế chức năng của IRS-1 sẽ chặn Akt dẫn đến giảm biểu hiện cytosol glucose transporter 4 (GLUT4). Fetuin-A cũng có thể ức chế IRS và gây viêm chuyển tiếp. IL-6 chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa các thành phần khác nhau của protein tín hiệu cytokine (SOCS) thông qua các trình tự tín hiệu Janus kinase / tín hiệu đầu dò và hoạt hóa phiên mã (Jak / STAT). SOCS sẽ ức chế IRS-1/2 và protein kinase A. Rối loạn lipid nội bào có thể là một yếu tố liên kết viêm với kháng insulin ở cấp độ phân tử. Dòng dữ liệu minh họa các chức năng của các yếu tố liên quan đến suy thận trong KI.

1. Kháng insulin thúc đẩy tiến triển bệnh thận

KI thúc đẩy bệnh thận bằng cách làm mất cân bằng huyết động từ thận thông qua các cơ chế như kích hoạt của hệ thống thận kinh giao cảm, tăng nồng độ muối, giảm Na⁺, K⁺-ATPase hoạt động, và tăng mức độ của thận. Rối loạn lipid nội bào đóng vai trò là yếu tố liên kết viêm và KI ở cấp độ phân tử. Việc ức chế các tín hiệu insulin thông qua phosphoryl hóa thụ thể insulin do hoạt động của c-Jun kinase N-terminal (JNK) đóng một vai trò quan trọng. Rối loạn lipid nội bào có liên quan đến tiến triển bệnh thận có thể gây ra bệnh đái tháo đường và bệnh thận nephric N-glycosyl hóa tế bào có thể, là yếu tố chính trong sinh bệnh học của đái tháo đường, và tham gia vào sinh lý bệnh của tiến triển bệnh thận mạn tính với tiến triển bệnh thận - thận. KI và các cytokine viêm có thể phần nào chịu trách nhiệm cho việc rối loạn chức năng của thận, làm dày màng nội bào, tiến triển bệnh thận có thể, và mất khe lọc màng ngăn hoàn toàn cuối cùng dẫn đến chuyển sang cuối giai đoạn cuối thận và tiến triển bệnh thận - thận. Megalin, một thụ thể nội bào, làm trung gian cho việc tái hấp thu các chất dinh dưỡng và vận chuyển protein lớn và vitamin trong các tế bào cuối thận thông qua sự tham gia của các phân tử khác nhau trong các tế bào biểu mô nội tạng lớn. Trong hệ thống chuyển hóa hoặc rối loạn lipid máu, các axit béo tự do được giải phóng từ mô biểu mô nội tạng lớn và protein vận chuyển như albumin hoặc protein giải phóng axit béo gan. Trao đổi chất quá mức nội tạng lớn được kích hoạt để xuất hiện các cytokin tiền viêm, chuyển hóa thành MCP1 và TNF α , và dẫn đến chuyển tiếp biểu mô - trung mô.

KI có thể dẫn đến tăng LDL cholesterol và góp phần tăng triglyceride máu. Apolipoprotein B giàu triglyceride rõ ràng thúc đẩy sự tiến triển của suy thận. Mức triglyceride cao là một yếu tố nguy cơ cho diễn tiến phát triển.

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kháng insulin trong bệnh thận mạn

Thận đóng một vai trò quan trọng trong chuyển hóa insulin. Khoảng 30- 80% insulin trong huyết thanh hoàn toàn được lọc qua thận. Insulin có trọng lượng phân tử 6000 Dalton và được lọc do lọc qua thận. Khi suy thận, giảm mức lọc cầu thận, giảm chuyển hóa thận của insulin dẫn đến kéo dài thời gian và nồng độ đường huyết, do đó bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường. Mặc dù vậy, biểu hiện đường huyết là bất thường, chứng minh cho sự KI ở tế bào. Một số yếu tố trong BTM góp phần làm KI như nồng độ ure huyết cao, toan chuyển hóa, thiếu vitamin D.

KI trong suy thận mạn tồn tại chủ yếu ở ngoại vi. Bởi vì mô mỡ thanh lọc được 2% từ lưu lượng đường huyết, mô cơ là nơi biểu hiện chính với KI ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối. Sự xuất glucose ở gan không tăng và được giảm mức bình thường để đáp ứng insulin ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối. KI có thể không dẫn đến mất sự gia tăng bù trừ insulin, so với bệnh nhân không mắc bệnh thận. Ngược lại với mô hình đường huyết với lưu lượng chất béo hấp thụ gây ra bởi KI cao, KI trước tiên biểu hiện ở gan và sau đó trong mô mỡ trắng, trong khi cơ xương vẫn còn nhạy cảm với insulin. Một khi mô mỡ trắng sau thận được công nhận là khi mô mỡ trắng chính trong bệnh thận mạn. Một nghiên cứu đã chứng minh rằng hoạt hóa của thụ thể insulin IRS-1 liên kết phosphoinositol (PI) 3-kinase (K) đã bị ức chế. Các cơ chế tiềm năng cho việc giảm hoạt hóa thụ thể IRS-1 liên kết (PI) 3-kinase (K) là cảm ứng của các tiểu đường và tiểu đường P85 PI3-K, nhưng một cơ chế khác cũng có thể liên quan. Chức năng chính của IRS-PI3 K-Akt gắn liền với viêm mạn tính, như toan chuyển hóa, vitamin D và tình trạng hormone tuyến cận giáp, thiếu máu, chất thải ure máu, và chuyển hóa mỡ.

2.1. KI kết hợp với viêm mãn tính trong bệnh thận mạn

Một quá trình phức tạp nhưng liên quan đến dinh dưỡng và trao đổi chất làm nền tảng cho suy thận mạn, bao gồm các viêm mãn tính, rối loạn oxy hóa, KI, và suy dinh dưỡng protein năng lượng. Giữa những các bệnh mãn tính khác, BTM có biểu hiện viêm cấp tính như đánh dấu bằng nồng độ các cytokine tiền viêm như protein phản ứng C (CRP), yếu tố hoại tử khối u (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), và interleukin-1 beta (IL-1 β). Viêm và rối loạn oxy hóa là diễn tiến nhiên trong giai đoạn đầu của suy thận và cũng gây ra KI, chủ yếu thông qua tăng sản xuất các

cytokine tiền viêm.

Trong số hiện diện của insulin, các thụ thể insulin phosphoryl IRS, được liên kết với sự kích hoạt của hai là trình truyền tín hiệu chính: phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 K) -AKT / protein kinase B (PKB), là trình chủ trách nhiệm đối với hiệu quả của các hoạt động trao đổi chất như vận chuyển glucose, và enzym kích hoạt phân bào Ras (Ras-mitogen-activated protein kinase -MAPK), là trình quy định biểu hiện gen và kết hợp với là trình PI3 K để kiểm soát sự tăng trưởng tế bào và sự phân hóa tế bào. Trong các mô hình động vật của bệnh thận mạn, hoạt động PI3 K giảm còn sự chết tế bào (apoptosis) và là trình ATP-ubiquitin-proteasome được kích hoạt.

TNF- α gây ra kháng insulin thông qua các cơ chế trực tiếp hoặc gián tiếp (hình 1.1). TNF- α có thể gây ra phosphoryl hóa IRS-1 thông qua hoạt hóa kinase serine bao gồm IKK- β , c-Jun kinase NH2 đầu cùng (c-Jun NH2-terminal kinase -JNK), tín hiệu ngoại bào điều chỉnh kinase (extracellular signal-regulated kinase -ERK), protein kinase C (PKC), Akt (PKB), rapamycin nhạy (mTOR), và glycogen synthase kinase 3 (GSK3). Sau khi tiêm truyền TNF- α nhạy khi dễ nhận, kháng insulin phát triển trong cơ xương được liên kết với phosphoryl suy thoái của Akt nên 160, dẫn đến rối loạn chức năng vận chuyển glucose 4 (GLUT4) chuyển vận và sự hấp thu glucose. Nếu quá mức của TNF- α điều chỉnh tiêu cực đến tín hiệu insulin và sự hấp thu glucose toàn bộ cơ thể nhạy. Ngoài ra, TNF- α kích thích phân hủy mỡ và giải phóng axit béo tự do. Axit béo tự do gây ra tích tụ nội bào diacylglycerol và acyl CoA chuỗi dài, tiếp theo protein kinase C kích hoạt và hiệu phosphoryl hóa của IRS-1/2 trong tế bào cơ xương cơ nhạy. Các nghiên cứu khác chứng minh rằng IL-6 cũng có thể ức chế là trình truyền tín hiệu insulin ở cơ để các thụ thể insulin và tương tác IRS-1. Theo dõi một chất ức chế kháng thụ thể IL-1 nhạy bệnh nhân với điều trị typ II không chỉ làm giảm CRP huyết thanh và IL-6 mà còn cải thiện độ nhạy insulin. Khi mà khuếch tán tín hiệu insulin thông qua các protein kinase Akt làm cơ sở cho sự phát triển của KI. Akt đóng vai trò như một nút trong sự kiểm soát của trao đổi chất và tác động đa hiệu của insulin.

Fetuin-A, còn được gọi là α 2-Heremans-Schmid glycoprotein (Ahsg), là một chất ức chế mạnh quá trình vôi hóa mạch máu. Bệnh nhân bệnh thận mạn có nồng độ fetuin-A thấp hơn đáng kể so với nhạy khi dễ nhận. Điều trị bằng heparin với sevelamer làm tăng fetuin-A huyết thanh trung bình bệnh nhân suy thận giai đoạn 4. Bệnh nhân bệnh nhân lọc máu, điều trị bằng vận canxi cho cơ thể cần giúp thúc đẩy làm giảm đáng kể mức độ fetuin-A. Tuy nhiên, mức fetuin-A huyết thanh tăng rõ ràng sau khi cắt bỏ tuyến cận giáp ở bệnh nhân cần giúp cơ thể cần giúp. Fetuin-A ức chế hoạt động của thụ thể insulin tyrosine kinase bằng cách chuyển sự phosphoryl hóa của tyrosine kinase và IRS-1 và gây ra viêm cơ thể, kết quả gây ra KI. Fetuin-A trong huyết thanh có liên quan tới KI và các bệnh đi kèm của nó, chứng minh rằng nó liên quan chuyển hóa và đái tháo đường typ 2. Nếu độ fetuin-A cao hơn gần liên với đái tháo đường typ 2 và KI ở bệnh nhân trung niên và cao tuổi. Tuy nhiên, nồng độ tác động có thể có của

fetuin-A trên KI trong BTM cũng được làm sáng tỏ hơn nữa.

Bộ các chất các tín hiệu cytokine (SOCS) là một họ các protein trong tế bào, một số trong đó nổi lên với vai trò điều chỉnh sinh lý quan trọng của cân bằng nội môi thông qua cytokine, bao gồm miễn dịch bẩm sinh và thích ứng. Ở bệnh thận mạn hoặc bệnh thận giai đoạn cuối, sự gia tăng của SOCS trong bạch cầu đơn nhân và tế bào lympho, kèm theo tăng nồng độ trong huyết thanh của các cytokine viêm IL-6, CRP, và TNF α , đã được ghi nhận. Quan sát gần đây cũng cho thấy mức độ biểu hiện của SOCS cũng thay đổi sâu sắc trong suy thận.

Protein SOCS hoạt động như một vòng phản hồi để điều chỉnh mức độ điều chỉnh của cytokine, và một tiêu kinh điển của các protein SOCS là sự ức chế con đường tín hiệu JAK-STAT. Protein SOCS cũng có thể ức chế tín hiệu insulin; SOCS-1 ức chế trực tiếp cho thấy hiệu quả giảm huyết và tăng tín hiệu insulin. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng các protein SOCS không chỉ làm trầm trọng thêm KI mà còn đóng vai trò như một cầu nối quan trọng giữa các cytokine cấp cao và KI. SOCS-3 có thể bước Tyr960 phosphoryl hóa các thụ thể insulin, mà quan trọng là trên IRS-1 gây ức chế. Sự ức chế SOCS-1 thông qua trung gian liên kết với các miền kinase của thụ thể insulin, ngăn ngừa sự phosphoryl hóa hơn nữa.

IL-6 tăng cao gây ra tế bào SOCS-3 và do đó ức chế tín hiệu insulin trong số các nghiên cứu phân hóa được nuôi trong ống nghiệm. SOCS-3 biểu hiện không cao trong các mô bệnh nhân béo phì không đái tháo đường và đái tháo đường typ 1. Tăng SOCS-3 biểu hiện ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có thể đóng vai trò thúc đẩy thích ứng với sự kháng insulin của glucose và IL-6 trong máu cao. Hàm lượng cao các cytokine gây viêm dẫn đến tăng SOCS-1 và SOCS-3 biểu hiện ở các mô mô mỡ của mô insulin, gây nên KI thông qua sự ức chế của con đường truyền tín hiệu insulin.

2.2. Vai trò của chuyển hóa mỡ

Chuyển hóa mỡ trong huyết thanh tăng cao rõ rệt ở bệnh nhân tăng urê máu, chủ yếu do giảm bài tiết qua thận. Béo phì cũng thêm tăng urê máu có thể làm trầm trọng thêm rối loạn mỡ máu. Một số bào mô mỡ tiết ra leptin, bao gồm leptin và adiponectin, có thể thúc đẩy hơn nữa KI và một trạng thái tiền viêm trong bệnh thận mạn. Leptin có thể được coi như là một chất điều chỉnh urê máu và có liên quan tới giảm năng lượng nạp vào và suy dinh dưỡng protein năng lượng ở bệnh nhân tăng urê máu. Leptin cũng ngăn chặn bạch cầu trung tính hóa học để tăng và gây tổn thương mô mỡ máu thông qua sự viêm và điều chỉnh miễn dịch và hệ miễn dịch tiền viêm. Adiponectin có thể làm trung gian cho các hoạt động kích hoạt insulin, chống viêm và sự điều chỉnh miễn dịch, chống viêm. Tín hiệu adiponectin qua MAPK quy định mức độ oxy hóa, phân phối phần năng lượng tế bào có

chân, và albumin niệu. Bệnh nhân bệnh nhân chuyển thận nhân tạo, nồng độ adiponectin huyết thanh thấp hơn người khỏe mạnh, nồng độ insulin, và chỉ số HOMA.

Adiponectin, resistin có mặt ở các tế bào có trong các mô mỡ. Resistin xuất hiện làm xáo trộn phần năng lượng của cơ thể và góp phần làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch bằng cách điều chỉnh các hoạt động của các tế bào nội mô. Mặc dù hành resistin có liên quan nhiều đến tăng đường huyết và viêm đánh dấu sinh học trong bệnh thận mạn, nhưng không phải với KI. Visfatin chủ yếu được tìm thấy trong mô mỡ và có liên quan đến suy giảm chức năng nội mô và sự hình thành mạch. Bệnh nhân bệnh nhân LMB, visfatin huyết thanh có thể là một dấu hiệu của bệnh đái tháo đường type 2. Chemerin là một adipokine mới tìm thấy, liên quan đến bệnh béo phì và cũng tăng ở bệnh nhân tăng ure. Bệnh nhân bệnh nhân chuyển thận nhân tạo, chemerin cao có liên quan đến khả năng sống sót bất kể tình trạng quan trọng của nó với các dấu hiệu của bệnh viêm và rối loạn lipid máu.

Nghiên cứu trước đây cho thấy rằng các cytokine tiền viêm có nguồn gốc từ mô phát huy tác động ức chế trực tiếp tín hiệu insulin, gây ra sự liên quan chặt chẽ giữa KI và viêm hệ thống. Béo phì hoặc tích tụ mỡ ở vùng bụng có liên quan với sự rối loạn oxy hóa và suy giảm hoạt động của insulin ở BTM. Có một mối quan hệ chặt chẽ giữa các chỉ số sinh học của viêm và khả năng chuyển béo phì bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối. Giảm cân có thể giảm gánh nặng viêm và oxy hóa trong bệnh thận mạn và làm giảm bất kỳ nguy cơ tim mạch ở các bệnh nhân này.

2.3. Các yếu tố khác

Có bằng chứng cho thấy rằng vitamin D và hormone tuyến cận giáp (PTH) đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của không dung nạp glucose và KI ở bệnh nhân suy thận. KI có mặt trong giai đoạn đầu của suy thận và có một liên quan nghịch với 25(OH)-vitamin D3. Chuyển hóa vitamin D ở bệnh nhân bệnh nhân suy thận mạn; bất thường ở bệnh nhân suy thận các giai đoạn đầu, từ các giai đoạn 3 hoặc sớm hơn, và tăng dần theo suy giảm chức năng thận. Vitamin D được công nhận là có vai trò điều chỉnh xương và cân bằng khoáng nội mô, thông qua vitamin D và hệ thống chuyển hóa xác định trong nội mô. Nồng độ của 25-hydroxyvitamin D liên quan với sự dung nạp glucose, chức năng của tế bào beta, và độ nhạy insulin, được đo bằng các xét nghiệm dung nạp glucose và kiểm tra đường huyết. Sau 4 tuần điều trị 1,25 (OH)2D3 tĩnh mạch, tình trạng không dung nạp glucose, KI, giảm insulin, và tăng triglyceride máu đã được cải thiện ở bệnh nhân bệnh nhân máu chu kỳ, trong số vòng ngậm miệng của PTH ức chế.

Sự tích tụ các chất độc ure máu có thể góp phần gây ra KI trong bệnh thận giai đoạn cuối. Các

peptide có triglyceride phân tử trung bình trong huyết thanh tăng ure gây ra KI trong các tế bào mô. Pseudouridine được tích lũy trong huyết quản hoàn, và dimethyl arginine bất đối xứng (ADMA) được công nhận là một chất độc ure máu quan trọng liên quan đến bệnh thận mãn và KI.

Toan chuyển hóa cũng có thể đóng một vai trò quan trọng với KI trong suy thận mãn. Nó có liên quan đến suy dinh dưỡng protein nặng, viêm. Bệnh chuyển cho thấy rằng những tác động của hóa cation toan chuyển hóa có thể do tăng hoạt động của ubiquitin-proteasome phosphoryl adenosine triphosphate (ATP) và chuỗi nhánh ketoacid dehydrogenase. Điều trị nhiễm toan chuyển hóa với bicarbonate uống làm tăng cảm nhận insulin và bài tiết insulin ở bệnh nhân suy thận mãn, được xác định bằng nghiên cứu pháp kép động động cơ insulin

Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối thường có sự đề kháng của cơ thể thấp, điều này có thể góp phần vào KI và rối loạn chuyển hóa. Các nghiên cứu đáng kể dùng nạp glucose và đường huyết insulin đã được tìm thấy rằng bệnh nhân bệnh thận mãn sau 6 hay 9 tháng điều trị EPO cho bệnh thiếu máu. Các nghiên cứu khác nhau đã kháng sau khi điều trị EPO có thể là yếu tố quan trọng trong việc các nghiên cứu quá trình chuyển hóa glucose ở bệnh nhân suy thận.

Kết luận

KI phụ thuộc vào các bệnh nhân BTM và đóng một vai trò trong suy giảm chức năng thận. Các nguyên nhân của KI là đa yếu tố và có liên quan đến một mạng lưới phức tạp bao gồm các viêm mãn tính, rối loạn oxy hóa, thiếu vitamin D, thiếu máu, suy dinh dưỡng. Những yếu tố này được kết hợp với các cytokine viêm, chuyển hóa mô, rối loạn ER, và SOCS, dẫn đến một khiếm khuyết mô phức tạp của con đường tín hiệu thụ thể insulin.

(Lược dịch từ *Insulin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease*, *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2012, Article ID 691369, của tác giả Min-Tser Liao, Chih-Chien Sung, Kuo-Chin Hung, Chia-Chao Wu, Lan Lo, Kuo-Cheng Lu).