

Chương 6

Rối loạn chuyển hóa Lipid

I. Nhắc lại sinh lý và hóa sinh

1. Vai trò của lipid trong cơ thể

Lipid là nguồn năng lượng trực tiếp cho cơ thể. Với khẩu phần ăn hợp lý lipid tham gia cung cấp 25-30 % năng lượng cơ thể. Lipid được đốt để tạo năng lượng tại các tế bào cơ thể dưới dạng các mẫu acetyl coenzym A từ sự thoái biến acid béo. Riêng tại gan, một lượng nhỏ acetyl coenzym A được chuyển thành các thể ketone (acetoacetate, β -hydroxybutyrate và acetone). Các thể ketone một phần được các tế bào não, thận và cơ tim đốt, phần còn lại được thải qua phổi (acetone) và ra nước tiểu. Bình thường nồng độ các thể ketone trong máu rất thấp vào khoảng 30 mg/L. Một số trường hợp bệnh lý như trong bệnh đái đường, đôi khi có thể bị nhiễm toan máu do các thể ketone.

Lipid là nguồn năng lượng dự trữ lớn nhất trong cơ thể. Dạng dự trữ là triglycerid (mỡ trung tính) tại mô mỡ. Mô mỡ chiếm khoảng 15-20% trọng lượng cơ thể ở người trưởng thành. Bình thường khối lượng mỡ thay đổi theo tuổi, giới và chủng tộc. Nhìn chung khối lượng mỡ ở nữ giới cao hơn nam giới và tăng dần theo tuổi. Nếu cơ thể tích trữ quá nhiều lipid sẽ bị béo phì.

Lipid tham gia cấu trúc cơ thể và là bản chất của một số hoạt chất sinh học quan trọng như: phospholipid tham gia cấu trúc màng tế bào và là tiền chất của prostaglandin và leucotrien; cholesterol cần cho sự tổng hợp acid mật, các hormon steroid thượng thận và sinh dục; mô mỡ đệm dưới da và bọc quanh các phủ tạng.

2. Nhu cầu về lipid

2.1. Nhu cầu về lượng lipid

Nhu cầu về lượng chưa được xác định chính xác, vào khoảng 1g/kg thể trọng/ngày. Tăng nhu cầu khi cần chống lạnh. 1g lipid cung cấp đến 9,1 kcal (cao hơn hẳn so với glucid và protid).

2.2. Nhu cầu về chất

Cần đủ acid béo chưa bão hòa (trong công thức có dấu nối đôi giữa hai carbon), nhất là acid linoleic. Khuyến nên dùng lượng lipid cung cấp dưới 30% nhu cầu năng lượng cơ thể với tỉ lệ dầu thực vật là 2/3 và mỡ động vật là 1/3, trong đó lượng cholesterol phải dưới 300mg/ngày.

Hiện nay các nước phương tây có thói quen dùng nhiều lipid hơn nhu cầu. Lipid bao gồm nhiều chất: acid béo, cholesterol, phospholipid, triglycerid. Mỡ động vật chứa nhiều acid béo bão hòa như acid palmitic (C15), acid stearic (C17) với công thức chung là $C_nH_{2n+1}COOH$. Cholesterol có nhiều trong lòng đỏ trứng và dầu gan cá, có liên quan đến chứng xơ vữa động mạch. Ăn nhiều acid béo bão hòa làm dễ xơ vữa động mạch. Mỡ thực vật chứa nhiều acid béo chưa bão hòa như acid oleic (C18), acid linoleic (C18) với công thức tổng quát là $C_nH_{2n-1}COOH$ khi có một đầu nối đôi, $C_nH_{2n-3}COOH$ khi có hai đầu nối đôi.

Ăn nhiều acid béo chưa bão hòa làm hạn chế sự gia tăng cholesterol máu và do đó làm giảm tỉ lệ chế biến chứng xơ vữa động mạch.

3. Chuyển hóa lipid

Mỡ ăn vào chủ yếu là triglycerid. Dưới tác dụng của acid mật và lipase dịch tụy, triglycerid bị thủy phân thành acid béo và monoglycerid. Tại tế bào niêm mạc ruột, hầu hết acid béo và monoglycerid được tái tổng hợp thành triglycerid rồi kết hợp với apo-B48, phospholipid và cholesterol để tạo thành hạt dưỡng trấp (chylomicron).

Hạt dưỡng trấp được hấp thu vào mạch bạch huyết rồi qua ống ngực đổ vào tuần hoàn chung. Riêng acid béo chuỗi ngắn (dưới 12 carbon) và glycerol được hấp thu trực tiếp vào tĩnh mạch cửa.

Hạt dưỡng trấp chứa nhiều triglycerid, khi vào máu thì nhận thêm apo-CII từ HDL (lipoprotein tỷ trọng cao). Apo-CII là cofactor của lipoprotein lipase thủy phân triglycerid đưa acid béo đến các tế bào ngoại vi để tiêu thụ. Sau đó hạt dưỡng trấp được bổ sung apo-E rồi được gan thu nhận (qua trung gian thụ thể của LDL và thụ thể của apo-E trên bề mặt tế bào gan với apo-E trên hạt dưỡng trấp).

Tế bào gan thu nhận acid béo từ hạt dưỡng trấp và mô mỡ, tổng hợp thêm acid béo từ các mẫu acetyl coenzym A, kết hợp acid béo với glycerolphosphat để tạo triglycerid.

Sau đó tế bào gan kết hợp triglycerid với apo-B100, phospholipid và cholesterol đưa vào máu dưới dạng VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp).

VLDL cũng chứa nhiều triglycerid, được HDL chuyển apo-CII qua để kích hoạt lipoprotein lipase nhằm thủy phân triglycerid đưa acid béo đến các tế bào ngoại vi tiêu thụ.

Sau đó, VLDL do giảm tỉ lệ triglycerid chuyển thành IDL (lipoprotein tỷ trọng trung gian). IDL chịu hai khả năng chuyển hóa: (1) chuyển trở lại tế bào gan (qua trung gian thụ thể của LDL và thụ thể của apo-E trên bề mặt tế bào gan với apo-B100 và apo-E trên IDL), (2) chuyển

thành LDL (lipoprotein tỉ trọng thấp) nhờ tác dụng của HTGL (hepatic triglycerid lipase) thủy phân bớt triglycerid trên IDL.

LDL không có các apo nào khác ngoài apo-B100, chứa nhiều cholesterol nhất, được vận chuyển trong máu, đến cung cấp cholesterol cho những tế bào có thụ thể của LDL, đặc biệt là tại tuyến thượng thận và tuyến sinh dục để tổng hợp các hormon steroid.

HDL do gan và ruột tạo. Vai trò của HDL là thu nhận cholesterol thừa từ các tế bào ngoại vi (vai trò của HDL3). Khi cholesterol được hấp phụ vào bề mặt HDL3 thì được chuyển thành este cholesterol nhờ tác dụng của LCAT (lecithin cholesterol acyl transferase). Khi este cholesterol di chuyển vào bên trong lõi HDL thì HDL3 trở thành HDL2.

Sau đó HDL2 được thu nhận trở lại vào gan hoặc chuyển este cholesterol qua VLDL để trở thành HDL3. Sự chuyển este cholesterol từ HDL2 qua VLDL cần tác dụng của CETP (cholesterol ester transfer protein).

Apo(a) do gan tạo, kết hợp với apo-B100 trên LDL hình thành lipoprotein(a). Vai trò của lipoprotein (a) chưa rõ, nhưng khi tăng thì làm dễ nguy cơ xơ vữa động mạch.

Mỗi loại lipoprotein máu cấu tạo bởi một lõi kỵ nước gồm triglycerid và este cholesterol, một vỏ bọc ái nước gồm phospholipid, cholesterol tự do và apolipoprotein (gọi tắt là apo).

Triglycerid và cholesterol không hòa tan trong nước, do vậy chúng phải được vận chuyển trong các hạt lipoprotein, nói cách khác lipoprotein là dạng vận chuyển triglycerid và cholesterol trong máu.

LDL chứa tỉ lệ cholesterol cao nhất (45%) so với các loại lipoprotein khác, tải 70% lượng cholesterol máu.

HDL có vai trò chính là thu nhận cholesterol thừa ở các tế bào ngoại vi. Tăng LDL hoặc giảm HDL làm dễ nguy cơ xơ vữa động mạch.

Bảng 6.1: Thành phần cấu tạo lipoprotein máu

<i>Thành phần</i>	<i>Hạt dưỡng trắng</i>	<i>VLDL</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>
Cholesterol	6%	8-13%	45%	20%
Phospholipid	4%	6-15%	22%	30%
Triglycerid	88%	64-80%	10%	4%
Glucid	1%	1-2%	>2%	<1%
Apolipoprotein	1%	8-10%	20%	46%
Protein / Lipid	1 / 100	1 / 9	1 / 4	1 / 1

Các apolipoprotein trên lipoprotein máu có thể giữ chức năng: (1) tham gia và ổn định cấu trúc lipoprotein, (2) hoạt hóa hoặc ức chế lipoprotein lipase dẫn đến tăng hoặc giảm thủy phân triglycerid.

Bảng 6.2: Đặc điểm và chức năng của một số apolipoprotein

<i>Apo-AI</i>	<i>Trên lipoprotein</i>	<i>Chức năng</i>
Apo-AI	HDL, hạt dưỡng trắng	Tham gia cấu trúc; hoạt hóa LCAT
Apo-AII	HDL, hạt dưỡng trắng	Không rõ
Apo-B48	Hạt dưỡng trắng	Tham gia cấu trúc
Apo-B100	VLDL, LDL	Tham gia cấu trúc; gắn với thụ thể của LDL
Apo-CII	HDL, VLDL, hạt dưỡng trắng	Hoạt hóa lipoprotein lipase
Apo-E	HDL, VLDL, hạt dưỡng trắng	Gắn với các thụ thể của LDL và apo-E tại gan

II. Rối loạn chuyển hóa lipid

Có hai vấn đề lớn: (1) tình trạng béo phì, rất phổ biến tại các nước phương tây, có xu hướng ngày càng tăng ở nước ta, (2) rối loạn lipoprotein máu, tình trạng bệnh lý đang được nghiên cứu nhiều. Các rối loạn này dễ dẫn đến một số biến chứng, dẫn đến tăng tỉ lệ bệnh tật và tỉ lệ tử vong.

1. Béo phì

Vai trò của mô mỡ là dự trữ năng lượng, đồng thời tạo thành lớp mô đệm chống chấn thương cơ học.

Bình thường mô mỡ phân bố thành ba vùng: (1) lớp mỡ dưới da, phân bố nhiều hơn tại vùng ngực, hông và đùi ở nữ giới, (2) lớp mỡ sâu như tại mạc nối, mạc treo ruột và sau phúc mạc, (3) lớp mỡ tại hốc mắt và lòng bàn tay và gan bàn chân.

Béo phì là tình trạng tích mỡ quá mức bình thường trong cơ thể. Mỡ tích lại chủ yếu dưới dạng triglycerid tại mô mỡ.

1.1. Phương pháp đánh giá béo phì

1.1.1. Phương pháp đo khối lượng mỡ trong cơ thể

Tùy theo phương pháp, có thể đánh giá khối lượng mỡ toàn phần hoặc sự phân bố mỡ trong cơ thể. Sự tăng khối lượng mỡ toàn phần hoặc rối loạn phân bố mỡ đều dẫn đến bệnh lý.

Bảng 6.3: Phương pháp đo khối lượng mỡ

<i>Phương pháp</i>	<i>Khối lượng mỡ</i>	<i>Phân bố mỡ</i>	<i>Độ chính xác</i>
Chiều cao cân nặng	+	-	cao
Nếp gấp da	+	+	thấp
Siêu âm	+	+	cao
Chụp cắt lớp tỷ trọng	+	+	cao
Chụp cộng hưởng từ	+	+	cao

1.1.2. Phương pháp tính toán

Dựa vào một số công thức được xây dựng trên cơ sở thống kê:

(1) Công thức Lorentz

[Chiều cao cơ thể (cm) - 100] - [Chiều cao cơ thể(cm) / 4 (nam)
hoặc 2 (nữ)]

Bảng 6.4: Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo công thức Lorentz

<i>Lorentz</i>	<i>Mức độ béo phì</i>
>20-30	Béo phì nhẹ
>30-50	Béo phì rõ
>50	Quá béo phì

(2) Chỉ số khối cơ thể (BMI: Body Mass Index)

$$\text{BMI (kg/ m}^2\text{)} = \text{Trọng lượng cơ thể} / (\text{Chiều cao cơ thể})^2$$

Theo khuyến cáo của Tiểu ban dinh dưỡng Liên Hiệp Quốc về đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người trưởng thành tại các nước đang phát triển thì khi BMI từ 25 trở lên được xem là béo phì. Tại một số nước phát

triển khi BMI bằng 25-27 hoặc 25-30 thì gọi là tăng thể trọng, khi BMI trên 27 hoặc trên 30 mới gọi là béo phì, tuy nhiên tỉ lệ bệnh tật và tỉ lệ tử vong đã bắt đầu gia tăng khi BMI từ 25 trở lên.

Bản chất của béo phì là do tăng khối lượng mỡ, do vậy người tăng trọng do tăng khối cơ bắp không phải bị béo phì. Khi đánh giá tình trạng béo phì cần dựa thêm vào lâm sàng vì trọng lượng cơ thể còn phụ thuộc: (1) tuổi, (2) giới, (3) kích thước bộ xương, (4) khối cơ, (5) tình trạng giữ muối nước và (7) tác dụng của một số thuốc.

Bảng 6.5: Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người trưởng thành theo BMI

<i>BMI</i>	<i>Tình trạng dinh dưỡng</i>
< 16	Suy dinh dưỡng độ III
16 - 16,9	Suy dinh dưỡng độ II
17 - 18,4	Suy dinh dưỡng độ I
18,5 - 24,9	Bình thường
25 - 29,9	Béo phì độ I
30 - 39,9	Béo phì độ II
≥ 40	Béo phì độ III

1.2. Cơ chế béo phì

Béo phì là hậu quả của sự gia tăng số lượng và kích thước tế bào mỡ, có liên quan đến các yếu tố di truyền và môi trường.

1.2.1. Vai trò của yếu tố di truyền.

Nếu cha mẹ đều bị béo phì thì tỉ lệ béo phì của con là 80% (so với nhóm chứng là 15%). Nghiên cứu trên chuột nhận thấy có một số gen đột biến gây béo phì. Đột biến gen *ob* mã cho một loại peptid là *leptin* (leptin từ tiếng Greek là *leptos*, nghĩa là gầy). Bình thường *leptin* do tế bào mỡ tiết đến tác dụng tại thụ thể của nó tại vùng dưới đồi gây cảm giác no. Khi tích nhiều triglycerid, tế bào mỡ tiết nhiều leptin hạn chế ăn nhiều nhằm điều hòa trọng lượng cơ thể. Ở chuột bị đột biến gen *ob* thì cơ chế điều hòa cảm giác no bị rối loạn, dẫn đến ăn nhiều gây béo phì. Gen mã cho thụ thể của leptin gọi là gen *db*. Chuột bị đột biến gen *db* cũng bị béo phì do giảm nhạy cảm với leptin. Gen *ob* cũng đã được phát hiện ở người, nhưng vai trò của nó trong cơ chế bệnh sinh của các thể béo phì còn chưa rõ.

Trên lâm sàng có một số hội chứng di truyền gây béo phì kết hợp với giảm trí lực và rối loạn nội tiết.

Bảng 6.6: Các hội chứng di truyền gây béo phì

<i>Hội chứng</i>	<i>Kiểu di truyền</i>	<i>Béo phì</i>	<i>Nhược năng sinh dục</i>	<i>Giảm trí lực</i>
Prader-Willi	?	toàn thân	+	nhẹ
Lauren-Moon-Biedl	tự thân lặn	toàn thân	+	?
Ahlstrom	tự thân lặn	thân	chỉ + ở nam	-
Cohen	tự thân lặn	thân	+ hoặc -	nhẹ
Carpenter	tự thân lặn	thân, mông	+	nhẹ

1.2.2. Vai trò của các yếu tố môi trường

Béo phì do ăn nhiều (do thói quen cá nhân hoặc cộng đồng). Tại đa số các nước phát triển chế độ ăn thường quá giàu năng lượng. Các mẫu acetyl coenxym A thừa không thể chuyển ngược lại thành acid pyruvic vì phản ứng một chiều, do vậy đi vào con đường tổng hợp acyl-CoA rồi hình thành thành mỡ dự trữ là triglycerid. Tuy vậy ăn nhiều chưa phải là yếu tố đủ gây béo phì, vì (1) có người ăn nhiều vẫn không bị béo phì, (2) tăng trọng lượng chỉ do ăn nhiều sẽ giảm lại nhanh khi giảm khẩu phần ăn, (3) người béo phì cố ăn ít để giảm cân nhưng sau đó lại thèm ăn nên lại ăn nhiều.

1.2.3. Yếu tố bệnh lý

Béo phì do rối loạn thần kinh trung ương. Thực nghiệm trên mèo cho thấy tại vùng dưới đồi có cặp nhân bụng giữa (ventro-medial) chi phối cảm giác chán ăn, cặp nhân bụng bên (ventro-lateral) chi phối cảm giác thèm ăn. Nếu gây tổn thương cặp nhân bụng giữa thì mèo chỉ còn lại cảm giác thèm ăn, mèo ăn nhiều và tăng cân nhanh (sau 4 tháng nặng 1080g trong khi ở con chứng chỉ nặng 520g). Ngược lại nếu gây tổn thương cặp nhân bụng bên thì mèo chán ăn. Một số người hồi phục sau chấn thương não, viêm não trở nên ăn nhiều và béo phì có thể liên quan đến cơ chế này.

Béo phì do rối loạn nội tiết. Béo phì là một triệu chứng của bệnh rối loạn nội tiết như trong hội chứng Cushing có tích mỡ chủ yếu ở mặt và cổ, trong nhược năng tuyến giáp vừa tích mỡ vừa tích nước.

Béo phì do mô mỡ và giảm hoạt hệ giao cảm. Hệ giao cảm có tác dụng điều mỡ. Các catecholamin kích thích các thụ thể β -adrenergic tại tế bào mỡ gây tăng chuyển tryglycerid dự trữ thành acid béo tự do và glycerol đưa vào máu. Thực nghiệm cắt hạch giao cảm thất lưng gây tích mỡ tại vùng hông và bụng. Có một số trường hợp béo phì có thể là do đột biến ở gen mã cho các thụ thể β -adrenergic tại tế bào mỡ.

Tế bào mỡ có đường kính trung bình vào khoảng 100 μm , khi chứa nhiều mỡ có thể tăng đến 150-200 μm . Người trưởng thành bình thường có số lượng tế bào mỡ ổn định vào khoảng $2-3 \times 10^{10}$ tế bào mỡ. Ở người bị béo phì thường có tăng cả thể tích lẫn số lượng tế bào mỡ, trong đó nhận thấy: (1) người bị béo phì từ nhỏ cho đến lớn (dạng liên quan nhiều đến yếu tố di truyền) thường chủ yếu do tăng số lượng tế bào mỡ. Tế bào mỡ có thể tăng đến $12^{10} - 16^{10}$, (2) người lớn mới bị béo phì thường do tăng chủ yếu thể tích tế bào mỡ. Khi tăng thể tích kéo dài có thể dẫn tới tăng thêm số lượng tế bào mỡ.

Tóm lại béo phì là tình trạng tích triglycerid quá mức bình thường tại mô mỡ trong cơ thể, hậu quả của sự gia tăng số lượng và kích thước tế bào mỡ, có liên quan đến các yếu tố di truyền và môi trường, trong đó yếu tố di truyền thường được cho là có vai trò làm dễ hay làm tăng tính cảm thụ đối với các yếu tố môi trường.

1.3. Hậu quả của béo phì:

Tình trạng béo phì làm tăng nguy cơ mắc một số bệnh.

Bệnh đái đường (týp II): do tình trạng béo phì làm giảm tính nhạy cảm của các tế bào ngoại vi đối với insulin. Khoảng 80% người bị bệnh đái đường týp II có béo phì.

Bệnh tim mạch (xơ vữa động mạch và tăng huyết áp): do tăng cholesterol máu. Tỷ lệ bệnh tim mạch gia tăng khi BMI trên 25.

Sỏi mật: do rối loạn cân bằng giữa cholesterol với phospholipid và acid mật tại túi mật gây hình thành nhân cholesterol tạo sỏi.

Khó thở: do hạn chế cơ học (hội chứng Pickwick).

Rối loạn nội tiết: do giảm testosterone ở nam giới, tăng androgen ở nữ giới.

Đau khớp: do vi chấn thương.

Theo thống kê tình trạng béo phì liên quan đến giảm tuổi thọ. Có câu: "thất lưng càng dài thì đời càng ngắn".

2. Tăng lipoprotein máu

Tăng lipoprotein máu có nguy cơ gây xơ vữa động mạch, từ đó dẫn đến các biến chứng nặng về tim mạch như tăng huyết áp, bệnh lý động mạch vành, nhồi máu cơ tim.

2.1. Phân loại tăng lipoprotein máu Frederickson/WHO

Fredrickson chia tăng lipoprotein máu ra làm 5 type, sau đó được các chuyên gia của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) phân loại bổ sung type II thành týp IIa và týp IIb.

Bảng 6.7: Phân loại tăng lipoprotein máu theo Fredrickson/WHO

Type	<i>Loại lipoprotein tăng</i>
I	Hạt dưỡng trắng
IIa	LDL
IIb	LDL và VLDL
III	IDL
IV	VLDL
V	VLDL và hạt dưỡng trắng

2.2. Cơ chế tăng lipoprotein máu

Tăng lipoprotein máu được chia làm hai nhóm: (1) tiên phát, có thể do rối loạn di truyền, nhưng thường là do lối sống nhân nhã, chế độ ăn quá nhiều năng lượng và acid béo bão hòa; (2) thứ phát trong một số bệnh như đái đường, nhược năng tuyến giáp.

2.2.1. Cơ chế tăng lipoprotein máu tiên phát

Đa số các trường hợp có liên quan đến: (1) sự tăng tổng hợp các hạt dưỡng trắng và VLDL do chế độ ăn nhiều lipid, cholesterol và acid béo bão hòa, kết hợp với (2) giảm giáng hóa lipid do cuộc sống nhân nhã ít tiêu thụ năng lượng.

Một số trường hợp phát hiện có rối loạn di truyền gây giảm các yếu tố tham gia chuyển hóa lipoprotein máu:

(1) Giảm thụ thể của LDL dẫn đến giảm thu nhận LDL, hoặc giảm apo-B100 làm cho LDL không gắn được với thụ thể của LDL. Cả hai trường hợp trên gây tăng LDL (tăng cholesterol),

(2) Giảm lipoprotein lipase gây giảm thủy phân triglycerid, hoặc giảm apo-CII (cofactor của lipoprotein lipase) dẫn đến giảm hoạt tính của lipoprotein lipase. Hai rối loạn trên gây tăng hạt dưỡng trắng và VLDL (tăng chủ yếu triglycerid),

(3) Giảm HTGL (hepatic triglycerid lipase) dẫn đến giảm thủy phân triglycerid trong IDL, gây tăng IDL.

2.2.2. Cơ chế tăng lipoprotein máu thứ phát

Tăng lipoprotein máu gặp trong nhiều bệnh cảnh lâm sàng rất khác nhau. Có thể tăng chủ yếu là triglycerid, hoặc vừa tăng cả triglycerid và cholesterol (tăng lipid máu hỗn hợp) mà cơ chế thường chưa rõ. Các nhóm bệnh sau được xếp theo tần suất gây tăng lipoprotein máu:

Bảng 6.8: Một số bệnh gây tăng lipoprotein máu thứ phát

TĂNG LIPOPROTEIN MÁU		
<i>Rất hay gặp</i>	<i>Thường gặp</i>	<i>Ít gặp</i>
Nhược năng tuyến giáp	Đái đường	Bệnh tích glycogen
Hội chứng thận hư	Viêm tụy cấp	Đa u tụy
Hội chứng ú mật	Nghiện rượu	Bệnh gút

2.2.3. Tăng cholesterol đơn thuần

Cholesterol máu lý tưởng là 1,8- 2 g/L ở người dưới 30 tuổi; riêng ở trẻ em là dưới 1,7 g/L. Cholesterol máu tăng theo tuổi.

Tăng cholesterol máu đơn thuần còn gọi là tăng cholesterol máu týp IIa (tăng LDL), do giảm thụ thể của LDL, được gọi là bệnh tăng cholesterol máu gia đình (Familial Hypercholesterolemia). Bệnh xảy ra do đột biến ở gen mã cho thụ thể của LDL trên nhiễm sắc thể số 19. Nếu người bình thường có 100% số thụ thể của LDL, thì các tế bào của bệnh nhân thể dị hợp tử chỉ có khoảng 50%, còn các tế bào của bệnh nhân đồng hợp tử thì hầu như không có. Thụ thể của LDL là một glycoprotein có trọng lượng phân tử vào khoảng 160 kDa, có trên bề mặt của hầu hết mọi tế bào trong cơ thể. Nhờ có thụ thể này mà tế bào có thể thu nhận cholesterol từ LDL. Do vậy thụ thể của LDL là yếu tố chính ảnh hưởng trực tiếp đến nồng độ cholesterol trong LDL. Giảm thụ thể của LDL dẫn đến tăng cholesterol máu. Khi cholesterol máu tăng đến 4 g/L thì dần dần lắng đọng ở một số vùng ngoại mạch gây ra các triệu chứng sau: (1) vòng giác mạc: thường tròn và có màu trắng, tuy nó là triệu chứng không đặc hiệu nhưng khi xuất hiện rõ và sớm thì rất có thể đó là triệu chứng của tăng cholesterol máu, (2) ban vàng mí mắt: nằm ở góc trong của mí mắt trên hoặc dưới, trong đó là este cholesterol, màu vàng là do có beta-caroten, (3) u vàng ở gân: thường nhìn thấy hoặc sờ được ở gân Achille và gân duỗi các ngón tay. u vàng có thể gây ra biến chứng viêm gân Achille.

Tăng cholesterol máu đơn thuần do bất thường về apo-B100. Bệnh xảy ra do đột biến ở gen mã cho apo-B100 trên nhiễm sắc thể số 2. Trên LDL không có loại apoprotein nào khác trừ apo-B100. Apo-B100 tác dụng như cầu nối giữa LDL và thụ thể của LDL. Do vậy bất thường về apo-B100 dẫn đến tăng cholesterol máu. Cholesterol máu vào khoảng 2,75 -5 g/L. Bệnh cảnh lâm sàng gần giống với thể trên.

Cơ chế tăng cholesterol gây xơ vữa động mạch chưa được hiểu rõ lắm. Theo công trình nghiên cứu của M.C.Brown và J.N. Goldstein-

giải Nobel 1985, sau khi tế bào thu nhận cholesterol vào tế bào qua thụ thể của LDL, thì cholesterol ức chế men HMG-CoA reductase dẫn đến hạn chế tổng hợp cholesterol, và giảm biểu hiện thụ thể LDL trên bề mặt tế bào làm hạn chế thu nhận cholesterol, do vậy điều hòa mức cholesterol nội bào. Như vậy, trong trường hợp tăng cholesterol máu đơn thuần do giảm thụ thể của LDL, chính vì giảm thụ thể của LDL mà cơ chế điều hòa cholesterol nội bào không diễn ra làm cho lượng cholesterol thu nhận nhiều và vượt quá khả năng chuyển hóa cholesterol bên trong tế bào.

Tại mảng xơ vữa nhận thấy có các tế bào bọt bên trong chứa nhiều este cholesterol, có tăng sinh cơ trơn và các sợi collagen. Tế bào bọt là đại thực bào đã biến đổi sau khi thu nhận cholesterol. Thử nghiệm ủ đại thực bào với LDL bình thường (không bị oxy hóa) thì đại thực bào không chuyển thành tế bào bọt, nhưng khi LDL bị oxy hóa thì hiện tượng trên xảy ra. Có thể đại thực bào thu nhận LDL đã bị oxy hóa thông qua các thụ thể khác với thụ thể của LDL. Chính vì sự thu nhận cholesterol không thông qua thụ thể của LDL mà cơ chế điều hòa cholesterol nội bào không diễn ra, do vậy lượng cholesterol thu nhận nhiều và vượt quá khả năng chuyển hóa cholesterol bên trong đại thực bào, gây tích cholesterol dẫn đến hình thành tế bào bọt.

Như vậy, tăng LDL máu dẫn đến tăng thấm LDL vào nội mạc mạch máu, tại đó LDL dễ bị oxy hóa hơn vì trong máu có các chất chống oxy hóa như vitamin C. LDL oxy hóa cảm ứng các tế bào nội mạc mạch máu tạo ra các phân tử kết dính (VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1), các yếu tố hóa ứng động dương đối với bạch cầu (MCP1: monocyte chemoattractant protein 1) và các yếu tố gây biệt hóa đại thực bào (M-CSF: macrophage colony stimulating factor). Qua trung gian các phân tử kết dính, các monocyte đang lưu hành trong máu đến bám vào nội mạc mạch máu rồi đến thường trú tại lớp nội mạc trở thành đại thực bào, sau đó thu nhận cholesterol để biến thành tế bào bọt. Các yếu tố gây biệt hóa tế bào kích thích sự tăng sinh các tế bào cơ trơn mạch máu, từ đó tăng tổng hợp các sợi collagen, đồng thời các yếu tố hóa ứng động thu hút thêm nhiều đại thực bào trong máu đến vị trí tổn thương, từ đó hình thành mảng xơ vữa. Từ 30 năm nay người ta điều trị tăng cholesterol máu bằng chất ức chế men HMG-CoA reductase để làm giảm tổng hợp cholesterol và tăng biểu hiện LDL receptor trên bề mặt tế bào. Có thể dùng một số thuốc khác như cholesteramin là chất gắn với axit mật trong lòng ruột để làm giảm tái hấp thu axit mật tại ruột và tăng sử dụng cholesterol tại gan. Điều trị tăng cholesterol máu bằng chất chống sự oxy hóa LDL là hướng mới đang được nghiên cứu.

2.2.4. Tăng triglycerid máu đơn thuần (hoặc chủ yếu)

Triglycerid (TG) máu bình thường dưới 1,5 g/L. Khi trên 2 g/L là bệnh lý. Tăng TG tương ứng với tăng VLDL (týp IV) hoặc do tăng kết hợp VLDL và hạt dưỡng trắng (týp V), vì VLDL và hạt dưỡng trắng là hai loại lipoprotein chứa nhiều TG nhất. Khi TG tăng trên 4 g/L thì do đường kính các hạt lipoprotein tăng lên tuy không nhìn thấy được từng hạt nhưng huyết thanh bắt đầu vẩn đục. Nếu có tăng hạt dưỡng trắng thì khi để lắng ở 4°C qua đêm sẽ có lớp kem nổi lên ở bề mặt huyết tương. Không có u vàng ở gân hoặc u vàng ở mí mắt, nhưng có thể có loại u vàng phát ban (các nốt sần màu đỏ cam) xuất hiện ở thân và đầu chi khi TG > 10 g/L. Khi đó các mạch máu võng mạc có thể có màu vàng cam (lipemia retinalis).

Triệu chứng có thể là những cơn đau bụng, trong đó có khả năng viêm tụy cấp. Cơ chế của viêm tụy cấp chưa được rõ, có giả thuyết cho rằng viêm tụy cấp xảy ra do hai yếu tố: (1) thiếu máu cục bộ tại tụy do tăng các hạt lipoprotein, (2) tăng thấm các hạt lipoprotein vào tụy làm cho lipase tụy có cơ hội thủy phân TG thành acid béo tự do và glycerol, sự giải phóng nhiều acid béo tự do có tác dụng độc đối với tế bào tụy.

Nguyên nhân tăng TG có thể là tiên phát do thiếu lipoprotein lipase, thiếu apo-CII hoặc thứ phát. Các thể tiên phát đều di truyền theo kiểu tự thân lặn, lâm sàng gần giống nhau.

2.2.5. Bilan lipid

Trên lâm sàng thường chia tăng lipoprotein máu làm 3 nhóm: (1) tăng cholesterol máu đơn thuần, tương ứng với týp IIa, (2) tăng hỗn hợp cholesterol và triglycerid máu, tương ứng với týp IIb và type III; (3) tăng triglycerid đơn thuần hoặc chủ yếu, tương ứng với týp I, IV và V.

Bilan lipid theo dõi lipoprotein máu cho người > 20 tuổi:

(1) Cholesterol toàn phần:

<200mg/dL: bình thường,

200-239mg/dL: bình thường cao,

240mg/dL: cao (tăng nguy cơ xơ vữa động mạch).

(2) Cholesterol trong LDL (LDLc):

< 130 mg/dL: bình thường (còn chấp nhận được),

130-159mg/dL: bình thường cao,

160mg/dL: cao (tăng nguy cơ xơ vữa động mạch)

(3) Cholesterol trong HDL (HDLc):

< 35 mg/dL: thấp (tăng nguy cơ xơ vữa động mạch),

60mg/dL: cao (giảm nguy cơ xơ vữa động mạch)

(4) Triglycerid:

200mg/dL: bình thường (còn chấp nhận được),

200-400mg/dL: bình thường cao,

400mg/dL: cao (tăng nguy cơ xơ vữa động mạch),

1000mg/dL: rất cao (kèm nguy cơ viêm tụy cấp).

Nếu có nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch thì cholesterol từ 200-239mg/dL, triglycerid từ 200-400mg/dL và LDLc từ 130-159mg/dL được xem là cao. Và mục tiêu điều trị là phải nhằm làm giảm xuống dưới các trị số đó.

3. Gan nhiễm mỡ

3.1. Định nghĩa

Bình thường lượng mỡ trong gan vào khoảng 4 - 6%, chủ yếu là triglycerid. Gọi là gan nhiễm mỡ khi lượng mỡ trong gan trên 13%, trong hầu hết các trường hợp là do tăng tích trữ triglycerid, nếu soi lát cắt gan dưới kính hiển vi thường có thể phát hiện các giọt mỡ bên trong bào tương của tế bào gan. Các giọt mỡ này đẩy nhân tế bào gan ra sát màng tế bào.

3.2. Cơ chế

Bình thường triglycerid sau khi được tổng hợp bên trong tế bào gan thì nhanh chóng được vận chuyển ra khỏi gan dưới dạng VLDL. Do vậy có thể chia gan nhiễm mỡ ra làm hai nhóm: (1) do tăng tổng hợp triglycerid bên trong tế bào gan, (2) do giảm vận chuyển triglycerid ra khỏi gan.

3.2.1. Gan nhiễm mỡ do tăng tổng hợp triglycerid bên trong tế bào gan vượt quá khả năng vận chuyển nó ra khỏi gan

Có thể gặp trong các trường hợp sau:

(1) Tăng các hạt dưỡng trấp do ăn nhiều lipid. Khi ăn nhiều mỡ thì tăng các hạt dưỡng trấp đến gan, trong đó có nhiều acid béo. Dưới tác dụng của lipoprotein lipase trong máu, hạt dưỡng trấp giải phóng nhiều acid béo tự do vào gan. Acid béo được hoạt hóa bên trong tế bào gan thành acyl coenzym A rồi kết hợp với glycerol phosphat thành nhiều triglycerid.

(2) Tăng acid béo tự do trong máu do tăng điều động từ mô mỡ dự trữ trong bệnh đái đường hoặc đói ăn. Trong những trường hợp này có

tăng điều động acid béo tự do từ mô mỡ vào máu, từ đó gan tăng thu nhận axit béo tự do rồi chuyển thành nhiều triglycerid.

(3) Chế độ ăn quá giàu calo. Khi chế độ dinh dưỡng quá giàu calo, thì các mẫu acetyl coenzym A thừa không thể chuyển ngược lại thành acid pyruvic vì phản ứng một chiều, do vậy các mẫu này đi vào con đường tổng hợp acyl coenzym A rồi kết hợp với glycerolphosphat thành triglycerid.

(4) Nghiện rượu. Trong nghiện rượu, ethanol gây tăng NADH tại tế bào gan, từ đó kích thích tổng hợp acid béo dẫn đến tăng tổng hợp triglycerid trong tế bào gan. Nghiện rượu là nguyên nhân thường gặp nhất gây nhiễm mỡ gan tại các nước phương tây.

3.2.2. Gan nhiễm mỡ do giảm vận chuyển triglycerid ra khỏi gan

Sau khi được tổng hợp, triglycerid phải kết hợp với cholesterol, apolipoprotein và phospholipid mới được vận chuyển ra khỏi tế bào gan dưới dạng lipoprotein trọng lượng phân tử rất thấp VLDL. Sự vận chuyển này có thể bị rối loạn do:

(1) Giảm tổng hợp apolipoprotein trong tế bào gan. Tế bào gan giảm tổng hợp protein do thiếu nguyên liệu như trong suy dinh dưỡng, đặc biệt ở trẻ em tại các nước kém phát triển, hoặc do tế bào gan bị ngộ độc các chất như tetrachlorocarbon (CCl_4), phospho, hoặc do tế bào gan bị ức chế bởi kháng sinh kháng tổng hợp protid như tetracyclin.

(2) Thiếu các yếu tố cần thiết để tạo phospholipid. Yếu tố cần thiết để tạo phospholipid là cholin, methionin (acid amin cung cấp nhóm methyl để tạo cholin), lecithin (chứa cholin). Khi thiếu các yếu tố này thì giảm sự kết hợp phospholipid với triglycerid để vận chuyển ra khỏi gan. Chúng được gọi là các yếu tố hướng mỡ.

Tùy theo nguyên nhân mà biểu hiện lâm sàng và tiến triển khác nhau. Nhìn chung biểu hiện lâm sàng thường kín đáo và tiến triển thường nhẹ, vì mỡ không phải là chất độc, nó chỉ gây ra tác động cơ học là gan hơi lớn. Gan nhiễm mỡ thường có thể hồi phục được nếu loại bỏ được nguyên nhân. Tuy nhiên trong một số trường hợp cấp nặng như do ngộ độc cấp phospho, tetrachlorocarbon thì có thể rối loạn trầm trọng chức năng gan dẫn đến hội chứng não gan (còn gọi là hôn mê gan). Gan nhiễm mỡ mạn tính có thể dẫn đến xơ gan do một số tế bào gan bị chèn ép, hoại tử và bị thay bằng mô xơ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Văn Đình Hoa. 2002. Rối loạn chuyển hóa lipid. Trong: Sinh lý bệnh học (Nguyễn Ngọc Lan chủ biên). Trang: 81-94. NXB Y học, Hà Nội.
2. Flier JS. 2001. Obesity. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, pp 479-485. McGraw-Hill. USA.
3. Ginsberg HN, Goldberg IJ. 2001. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, pp 2245-2256. McGraw-Hill. USA.
4. Naito HK. 1996. Coronary artery disease and disorder of lipid metabolism. In: Clinical Chemistry, pp 642-681. Mosby. USA.
5. Poirier J. 1997. Histologie moléculaire. Masson. Paris. France.