

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID

THS. BS. ĐỖ DUY ANH

anhdd@pnt.edu.vn

YĐK & RHM
Tháng 3/2020

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1

Định nghĩa khái niệm và bản chất sinh lý bệnh của **mô mỡ bệnh lý**

2

Khái quát vai trò của **rối loạn chuyển hóa lipid** trong hội chứng chuyển hóa.

3

Trình bày cơ chế **đề kháng insulin** và vòng xoáy bệnh lý trong hội chứng chuyển hóa.

4

Phân loại và nêu cơ chế của một số **rối loạn lipid máu nguyên phát** điển hình.

5

Tóm tắt cơ chế của các **rối loạn lipid máu thứ phát** thường gặp.

TỔNG QUAN

- Lipid / chất béo
- Triglyceride (TG)
- Acid béo (FFA)
- Cholesterol (C, CE)

- Lipid nội & ngoại sinh
- Lipoprotein (LP)
- CM, VLDL, LDL, HDL
- Xét nghiệm lipid máu

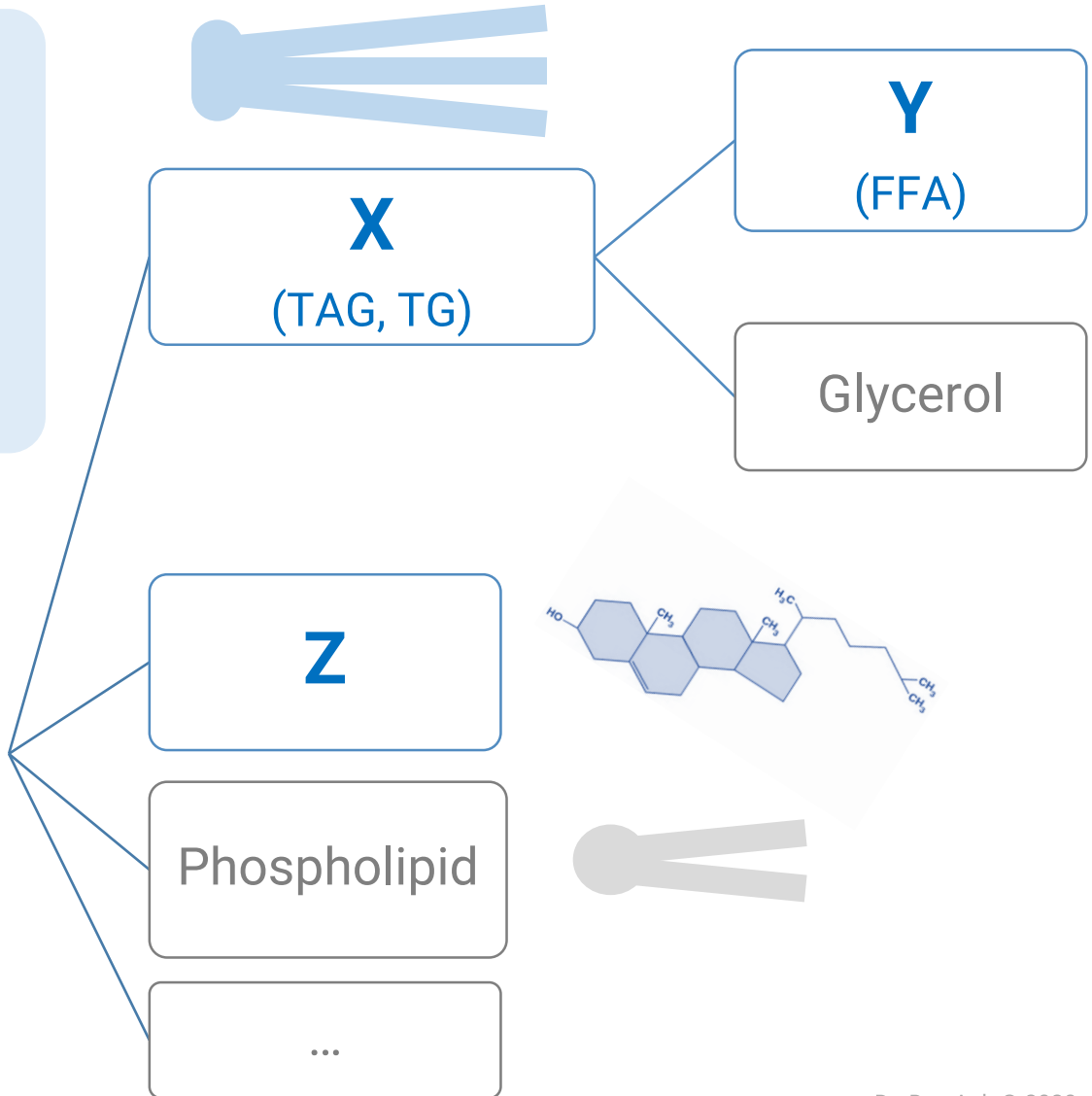
- Xơ vữa mạch máu & biến chứng
- Đái tháo đường & biến chứng

- **Mô mỡ bệnh lý**
- **Hội chứng chuyển hóa**
- **Béo phì tạng**
- **Đề kháng insulin**
- **Rối loạn lipid máu nguyên phát**
- **Rối loạn lipid máu thứ phát**

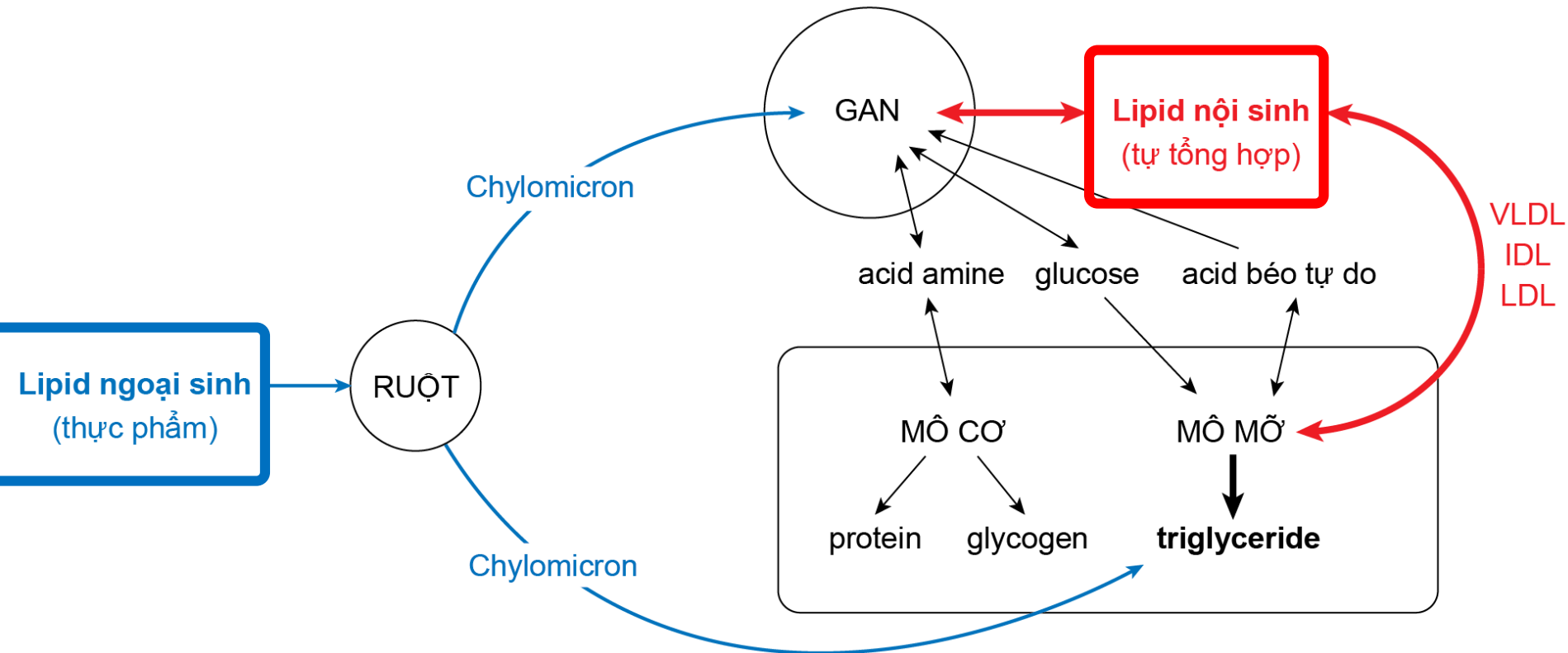
TỔNG QUAN

- Lipid / chất béo
- Triglyceride (TG)
- Acid béo (FFA)
- Cholesterol (C, CE)

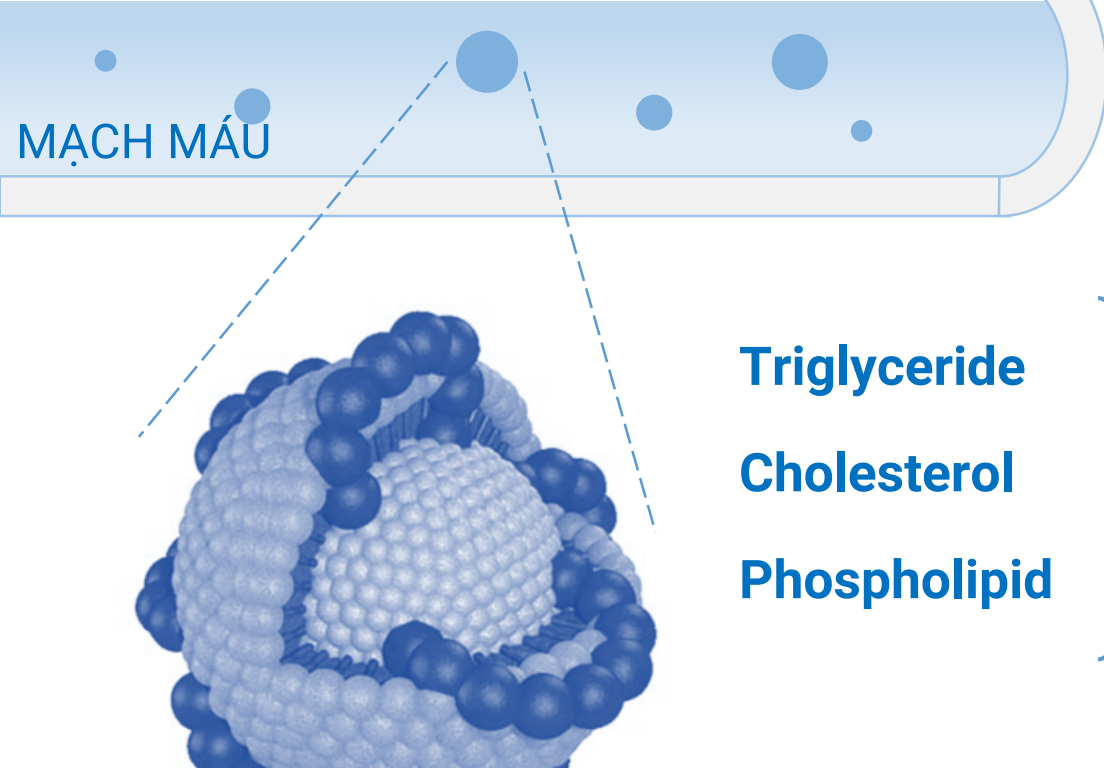
LIPID



SINH LÝ CHUYỂN HÓA LIPID







Lipoprotein

Triglyceride
Cholesterol
Phospholipid

1. Chylomicron
2. VLDL
3. IDL (VLDL dư)
4. LDL
5. HDL

Xét nghiệm “lipid máu”

Triglyceride (TG) = tổng lượng triglyceride (trong mọi lipoprotein)
Total cholesterol (TC) = tổng lượng cholesterol (trong mọi lipoprotein)
LDL-cholesterol (LDL-C) = lượng cholesterol trong LDL
HDL-cholesterol (HDL-C) = lượng cholesterol trong HDL



ĐẠI CƯƠNG RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

Metabolic disorders

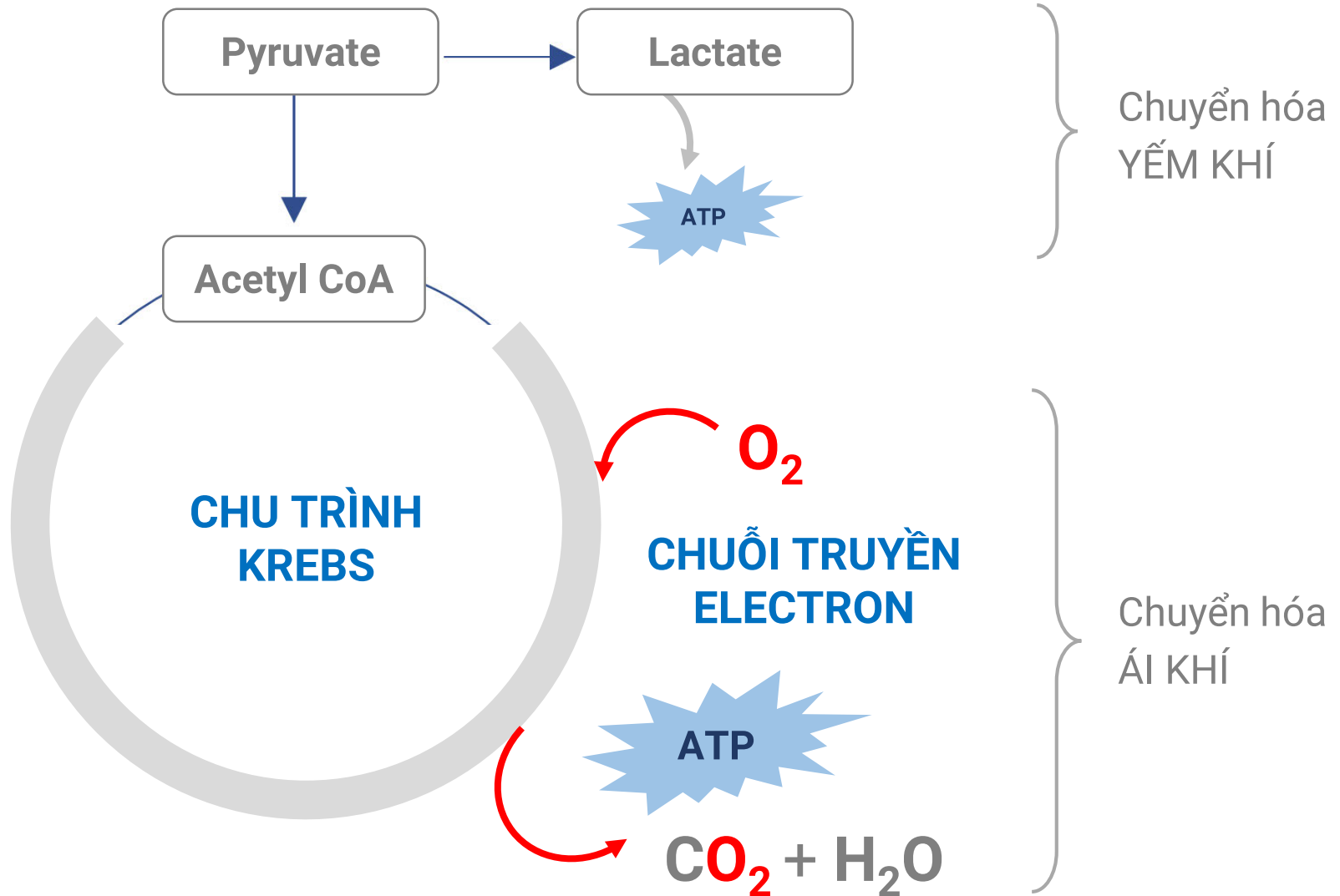
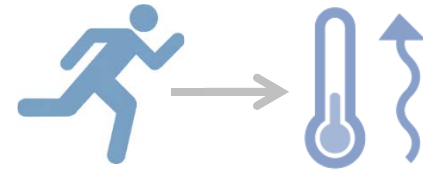


A

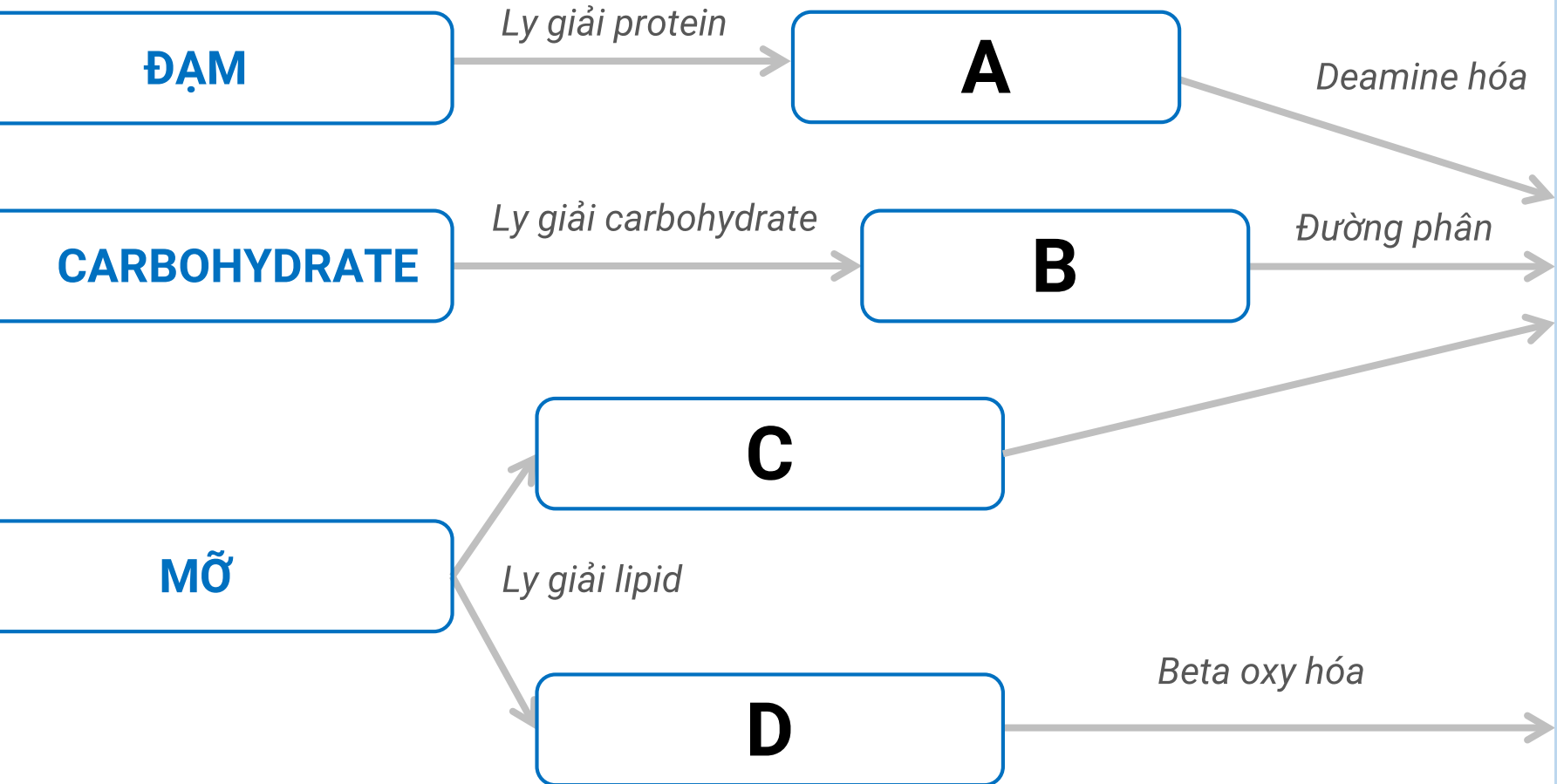
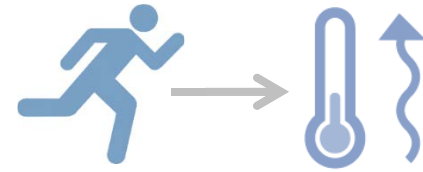


B

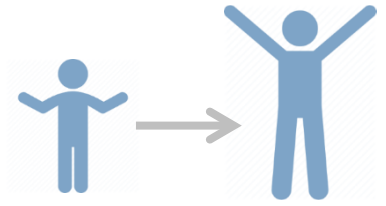
ĐI HÓA (TẠO NĂNG LƯỢNG)



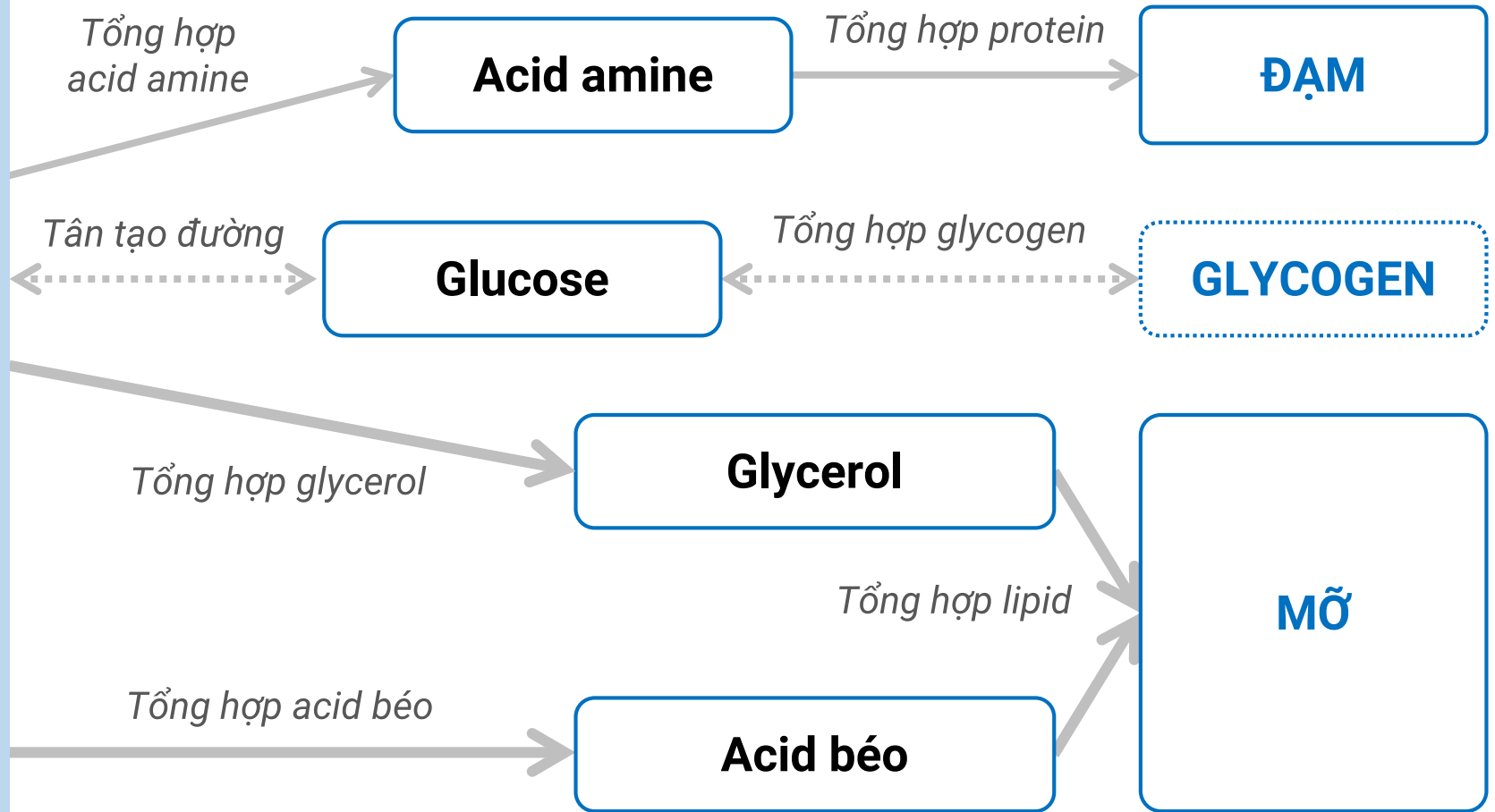
ĐỊ HÓA (TẠO NĂNG LƯỢNG)



ĐỒNG HÓA (TẠO KHỐI CƠ THỂ)



PYRUVATE / ACETYL COA



THỰC PHẨM

RỐI LOẠN DINH DƯỠNG
Nutritional disorders

RỐI LOẠN (disorders)

RỐI LOẠN TIÊU HÓA
Digestive disorders

HẤP THU

ỐNG TIÊU HÓA

A

a

B

b

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA
Metabolic disorders

c

C

CƠ THỂ

ĐÀO THẢI

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

(dysmetabolism)

GLUCID

Rối loạn đường huyết
đái tháo đường

Bệnh lý dự trữ glycogen

Bất dung nạp lactose

Kém hấp thu fructose

SẮT

CANXI

PHOTPHAT

PROTEIN

PURINE

PORPHYRIN

LIPID

Rối loạn lipid máu
thứ phát

Tăng chylomicron di truyền

Tăng cholesterol di truyền

Tăng triglyceride di truyền

ĐỒNG

**Hội chứng
chuyển hóa**

HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

NĂNG LƯỢNG THU VÀO

NĂNG LƯỢNG SỬ DỤNG

**KHỐI LƯỢNG
CƠ THỂ**

1



**ĐƯỜNG
TRONG MÁU**

**HOẠT ĐỘNG
CỦA CƠ QUAN**



**LIPID
TRONG MÁU**

2

1

BÉO PHÌ TẠNG ĐỀ KHÁNG INSULIN

Abdominal obesity – Insulin resistance





1965

1965
Muhammad Ali • Boxer

BMI 25.7

OVERWEIGHT ?

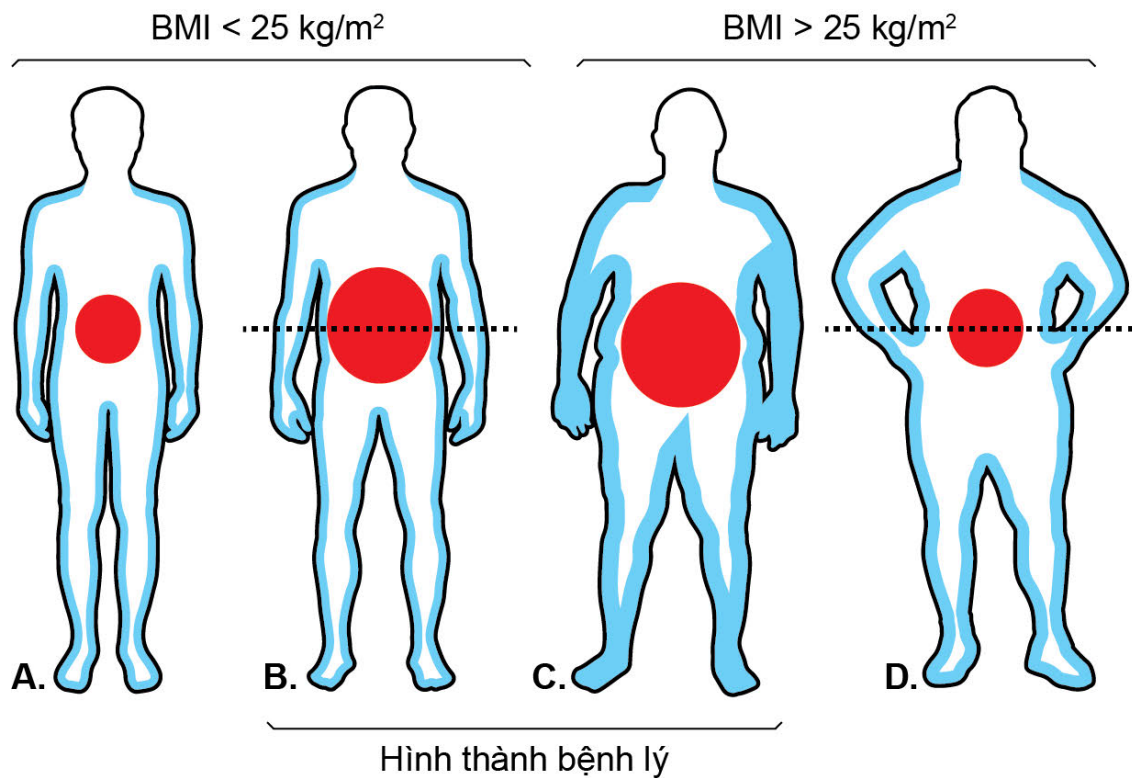
2018
Luisa Peters • Weightlifter

BMI 36.9

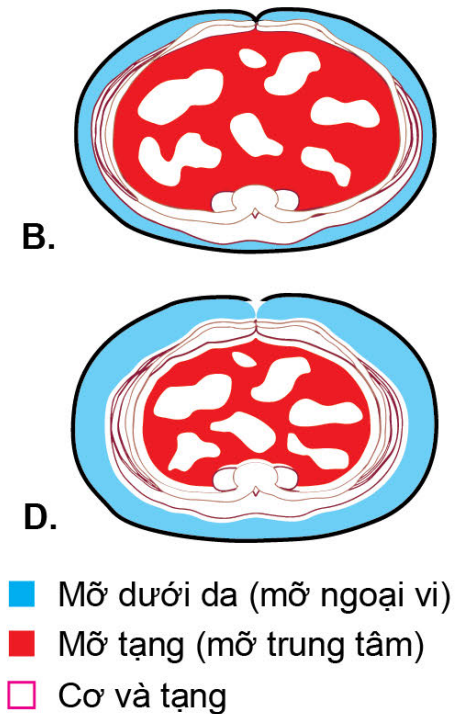
OBESE ?



MÔ MỠ BỆNH LÝ (adiposopathy)



Mặt cắt ngang rốn của hai đối tượng B và D





MỠ TẠNG vs. MỠ DƯỚI DA

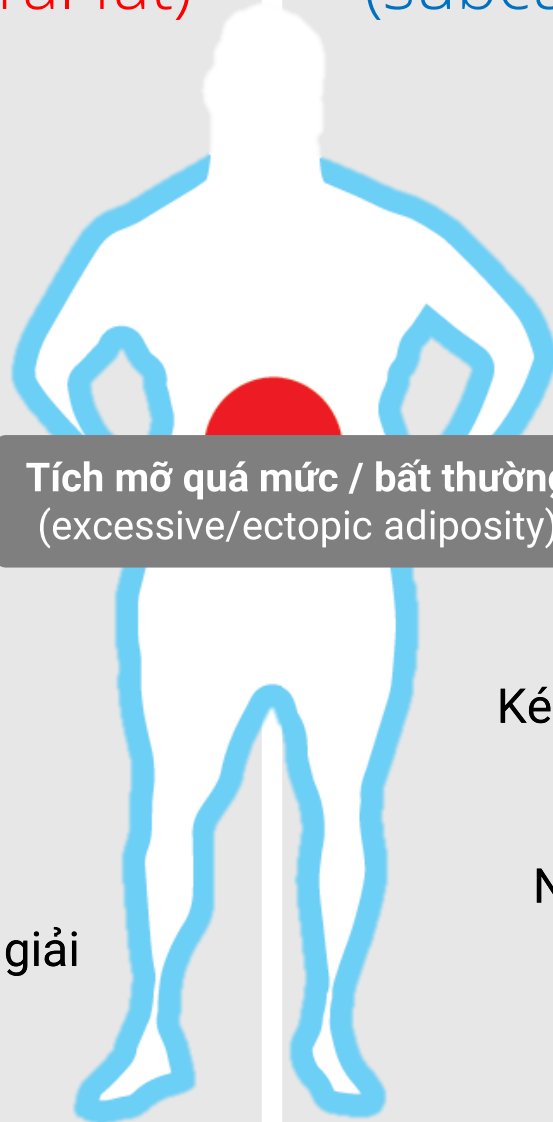
(visceral fat) (subcutaneous fat)

- Chuyển hóa năng lượng
- Là **trạm điều hòa** trung gian giữa mỡ dưới da và cơ quan tiêu thụ

- Có xu hướng **phì đại** những tế bào sẵn có

- Nhạy cảm với cytokine
Có phản ứng viêm rõ rệt

- **Kém nhạy với insulin** hơn
Dễ chuyển sang hướng ly giải lipid khi thiếu hụt insulin



Tích mỡ quá mức / bất thường
(excessive/ectopic adiposity)

- Dự trữ năng lượng
- Là **kho dự trữ** năng lượng lâu dài

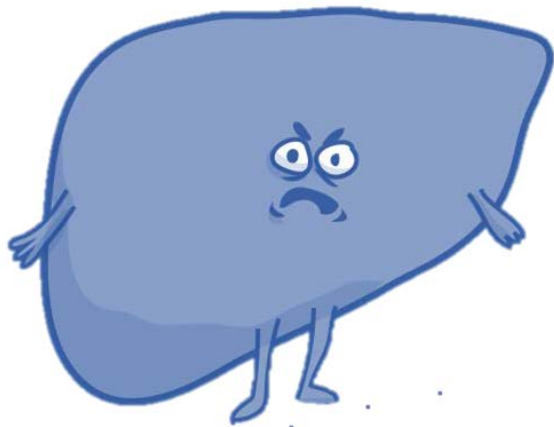
- Có xu hướng tăng số lượng tế bào (**tăng sinh**)

- Kém nhạy với cytokine hơn

- Nhạy cảm với insulin hơn

NHANH – NGẮN HẠN

I HOPE YOU HAVE FUN
WHILE SOME OF US HAVE
TO WORK OVERTIME!



GAN

GLUCID

- **Dạng dự trữ là glycogen**
được tổng hợp từ glucose
- **Là nguồn glucose tức thời**
được huy động từ glycogen
- **Tổng hợp glucose mới**
từ nguồn acetyl CoA

LIPID

- **Tổng hợp lipid nội sinh**
từ nguồn acetyl CoA thừa
- **Đóng gói lipid và đưa vào máu**
vận chuyển trong các lipoprotein
- **Tạo các thể ketone**
là chất thay thế cho glucose
- **Thoái giáng cholesterol thừa**
và đào thải qua mật

CHẬM – DÀI HẠN

SNACKING
GIVES ME
POWER!



MỠ

- Tổng hợp **lipid nội sinh** từ nguồn *acetyl CoA* thừa
- Dạng dự trữ là **triglyceride** tổng hợp từ *glucose máu*, hoặc từ các nguồn lipid ngoại sinh (hấp thu từ ruột) và lipid nội sinh (tổng hợp từ gan)
- Kho dự trữ hiệu quả nhất thể tích dự trữ chỉ bằng 1/40 so với *glycogen*
- Là nguồn năng lượng chính của cơ thể dưới dạng **acid béo** đưa vào máu, vận chuyển đến gan, được thoái giáng thành *Acetyl CoA* và tổng hợp các chất cần thiết khác để cơ thể sử dụng (*glucose, cholesterol, acid amine,...*)

VIÊM MẠN TÍNH

Thâm nhiễm tế bào viêm
Thiếu oxy và xơ hóa

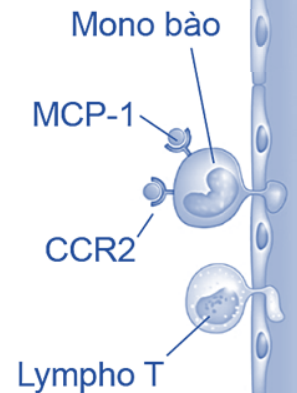
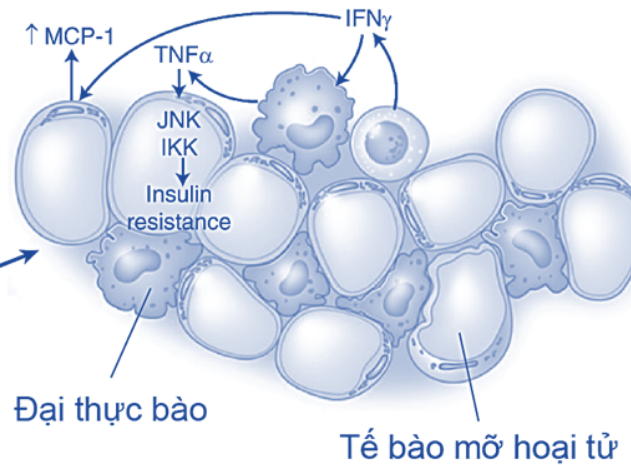
Nhiều cytokine gây viêm
Giảm độ nhạy với insulin

Tăng tiết acid béo
Giảm tiết adiponectin

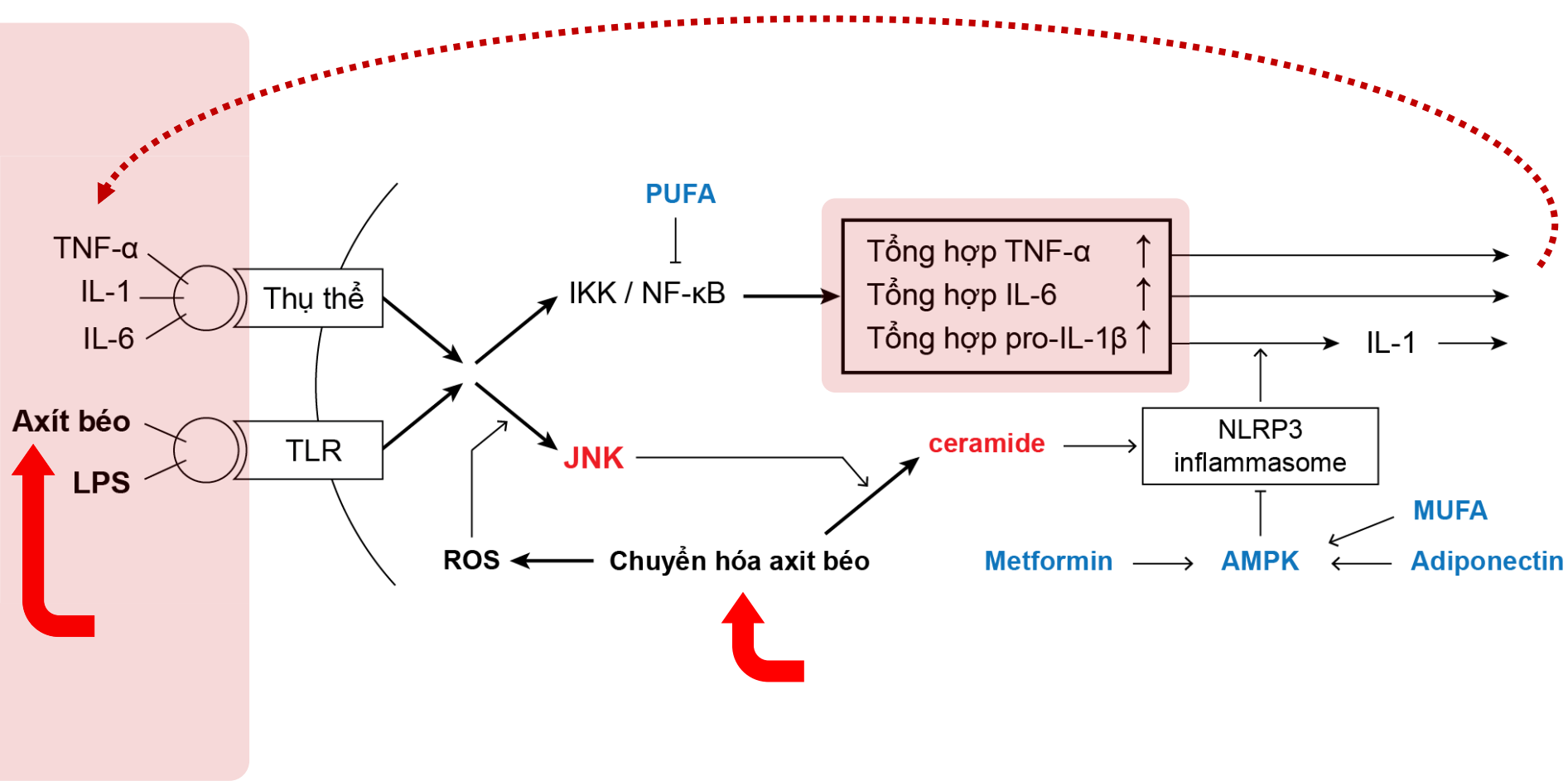
Tăng sinh

Mô mỡ
bình thường

Phì đại



Khuếch đại phản ứng viêm



Adipokine

Nguồn gốc	Tên chất	Chức năng sinh lý	Vai trò trong đề kháng insulin	Thay đổi nồng độ trong mô mỡ bệnh lý
Adipokine (tiết bởi tế bào mỡ)	Adiponectin	Kháng viêm, giảm xơ vữa	Giảm đề kháng	↓
	Leptin	Tạo cảm giác no Tăng mức chuyển hóa nền	Giảm đề kháng	↑
	Resistin	Gây viêm	Tăng đề kháng	↑
Cytokine (tiết bởi tế bào miễn dịch)	TNF-α	Chất tiền viêm Ức chế biệt hóa tế bào mỡ	Tăng đề kháng	↑
	IL-1, IL-6	Chất tiền viêm	Tăng đề kháng	↑
	IFN-γ	Khuếch đại phản ứng viêm Ức chế biệt hóa tế bào mỡ	-	↑
	PAI-1	Gây viêm, ức chế ly giải fibrin	-	↑

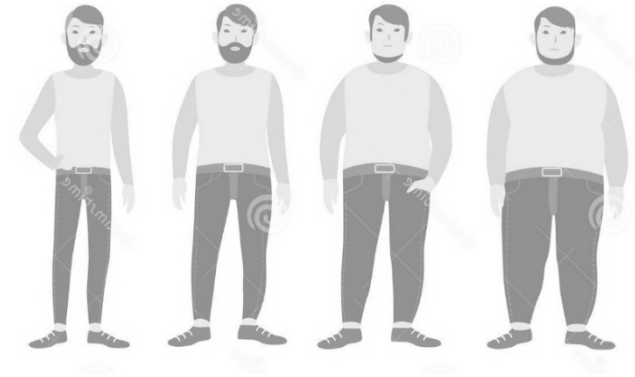
ĐỀ KHÁNG INSULIN

INSULIN “HORMONE DỰ TRỮ”

Dự trữ **glucid**

Vận chuyển **glucose** vào gan và cơ

→ Tổng hợp **glycogen (có giới hạn)**



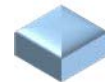
Dự trữ **lipid** và **protein**

Vận chuyển **glucose** vào gan và mỡ

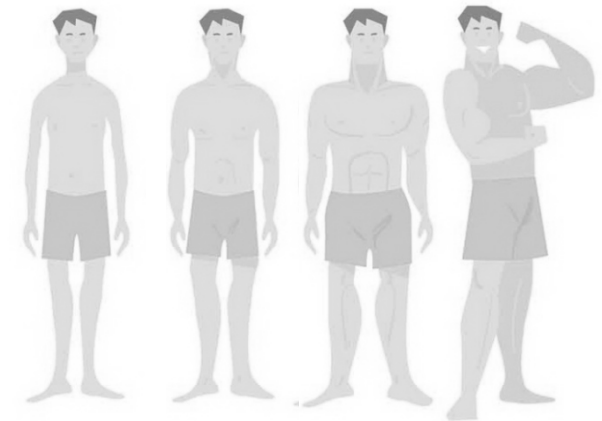


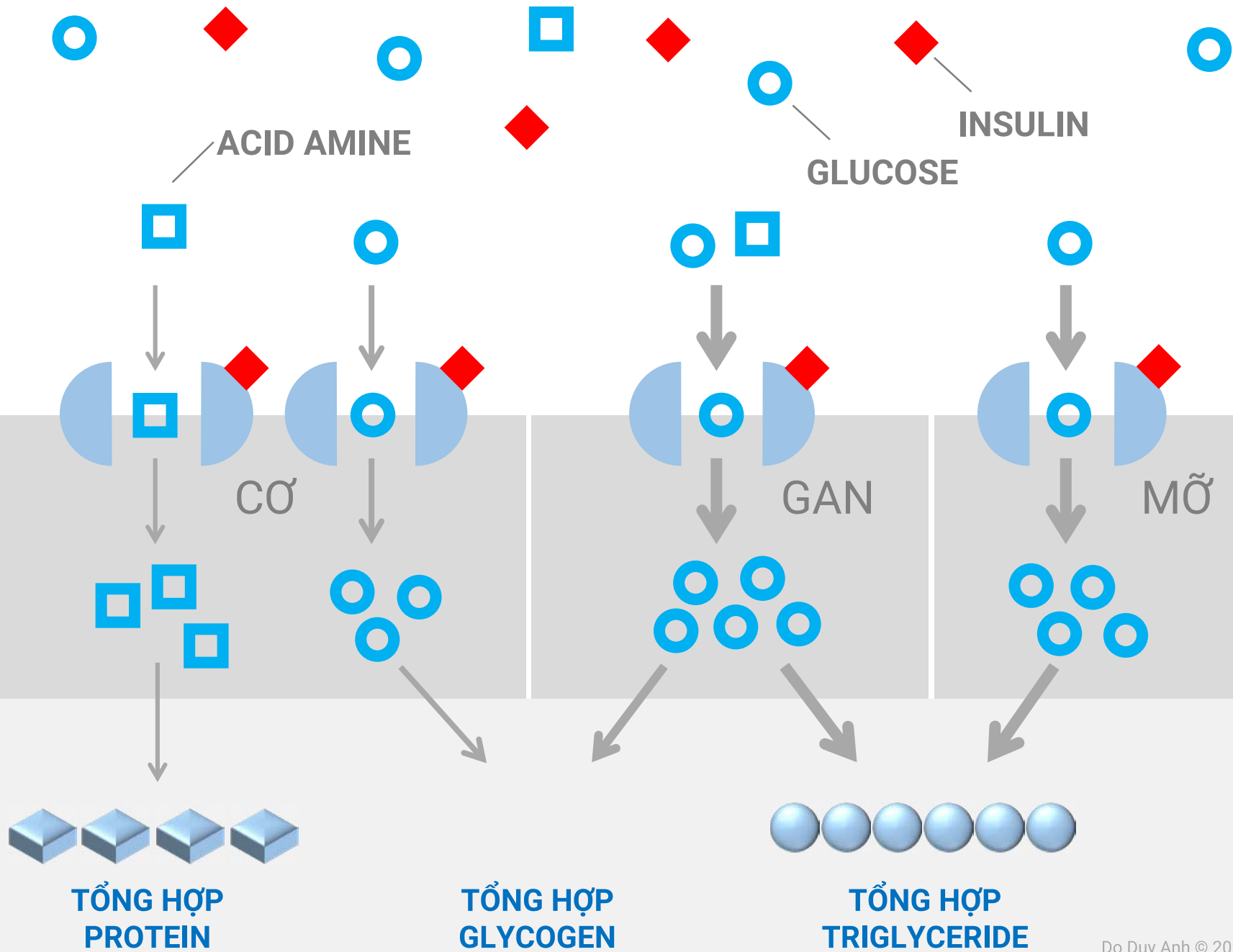
→ Tổng hợp **triglyceride (không giới hạn)**

Vận chuyển **acid amine** vào cơ



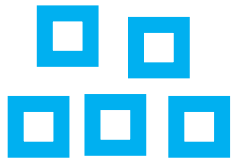
→ Tổng hợp **protein (theo nhu cầu)**



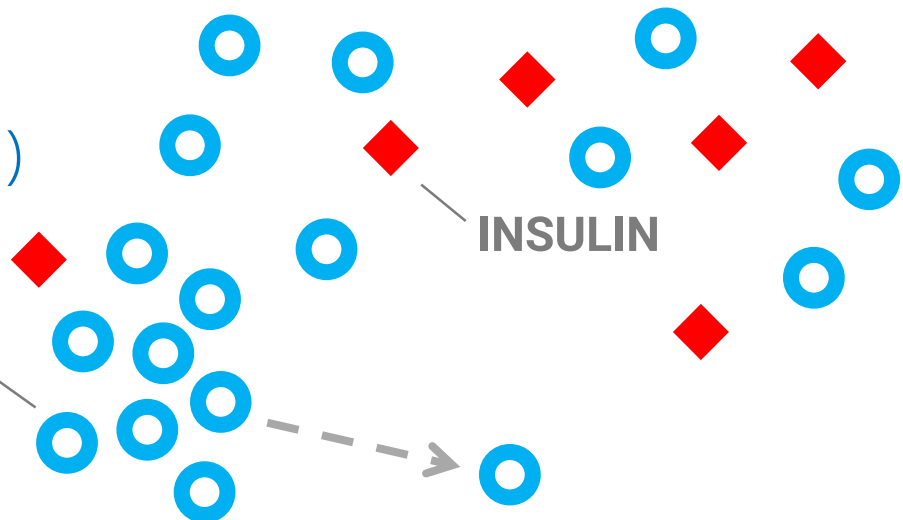


ĐỀ KHÁNG INSULIN (THIẾU INSULIN TƯƠNG ĐỐI)

ACID AMINE



GLUCOSE



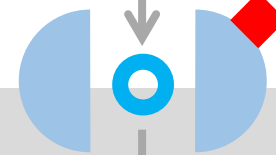
INSULIN



CƠ

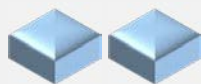


GAN



MỠ

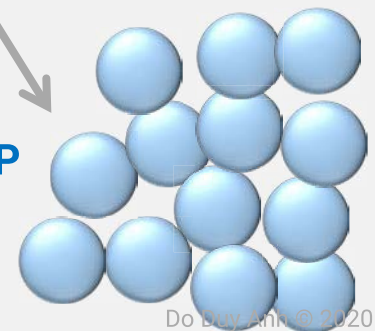
LY GIẢI
PROTEIN



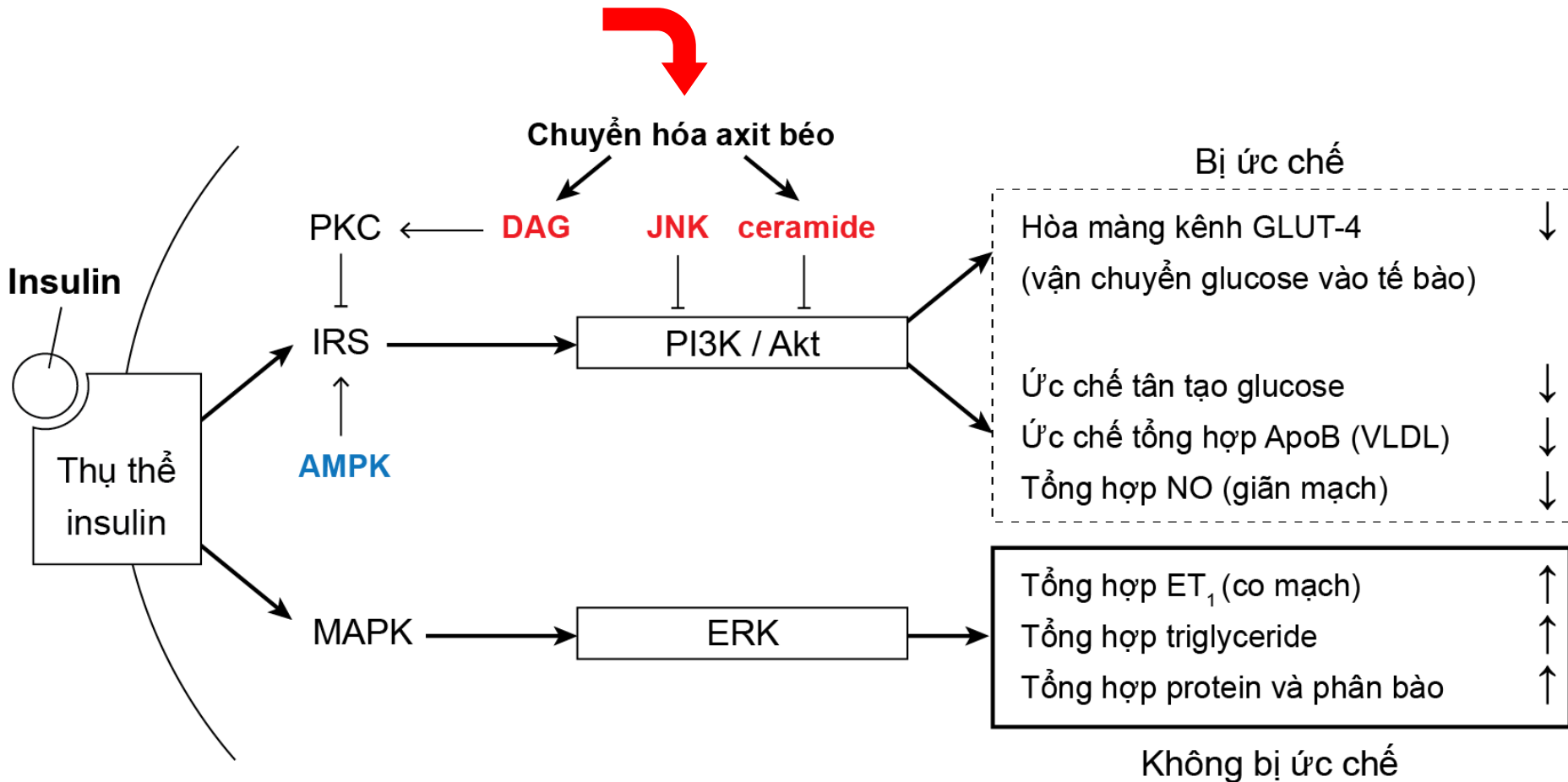
TÂN TẠO
GLUCOSE + LY GIẢI
GLYCOGEN



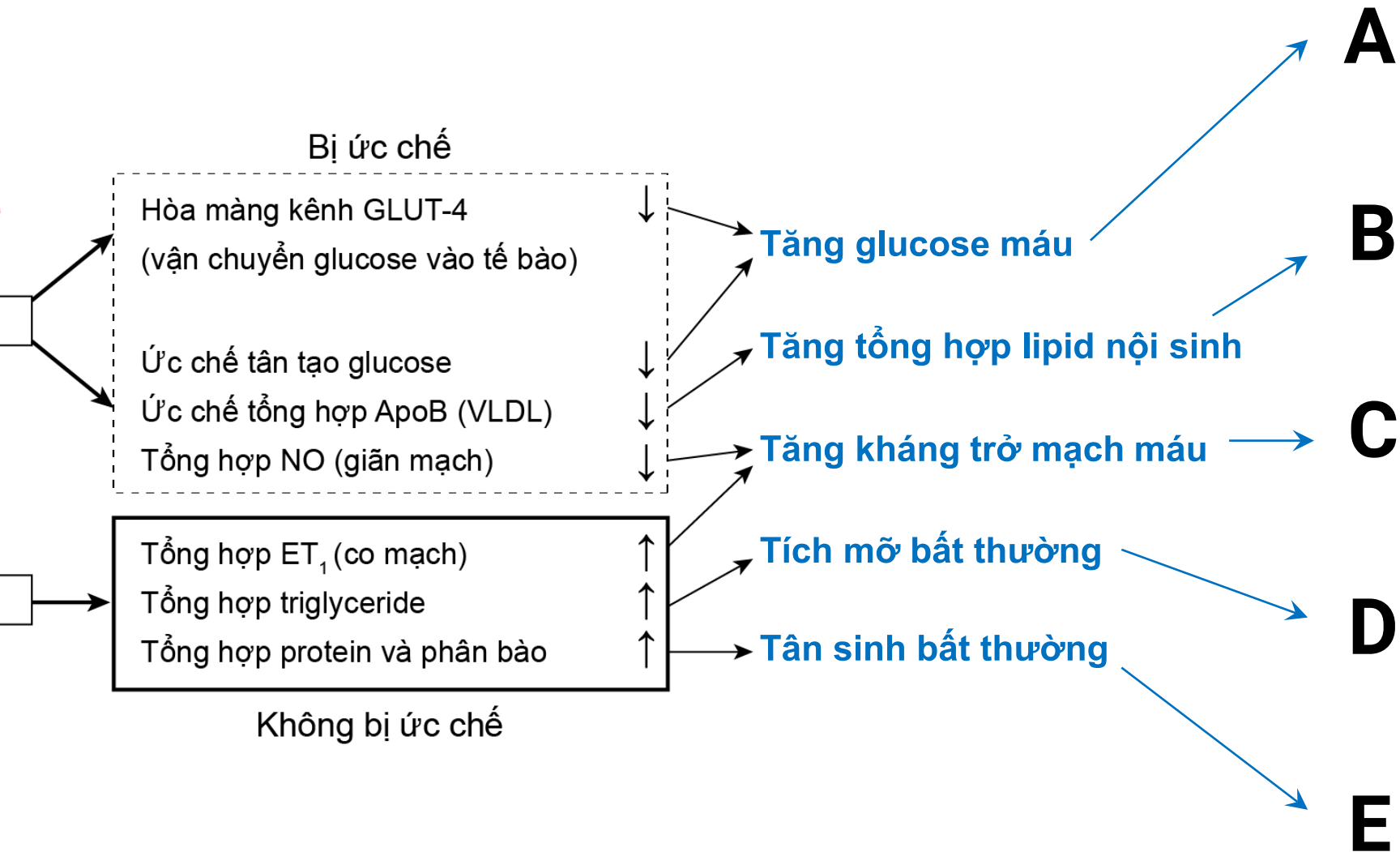
TỔNG HỢP
LIPID



ĐỀ KHÁNG INSULIN (insulin resistance)

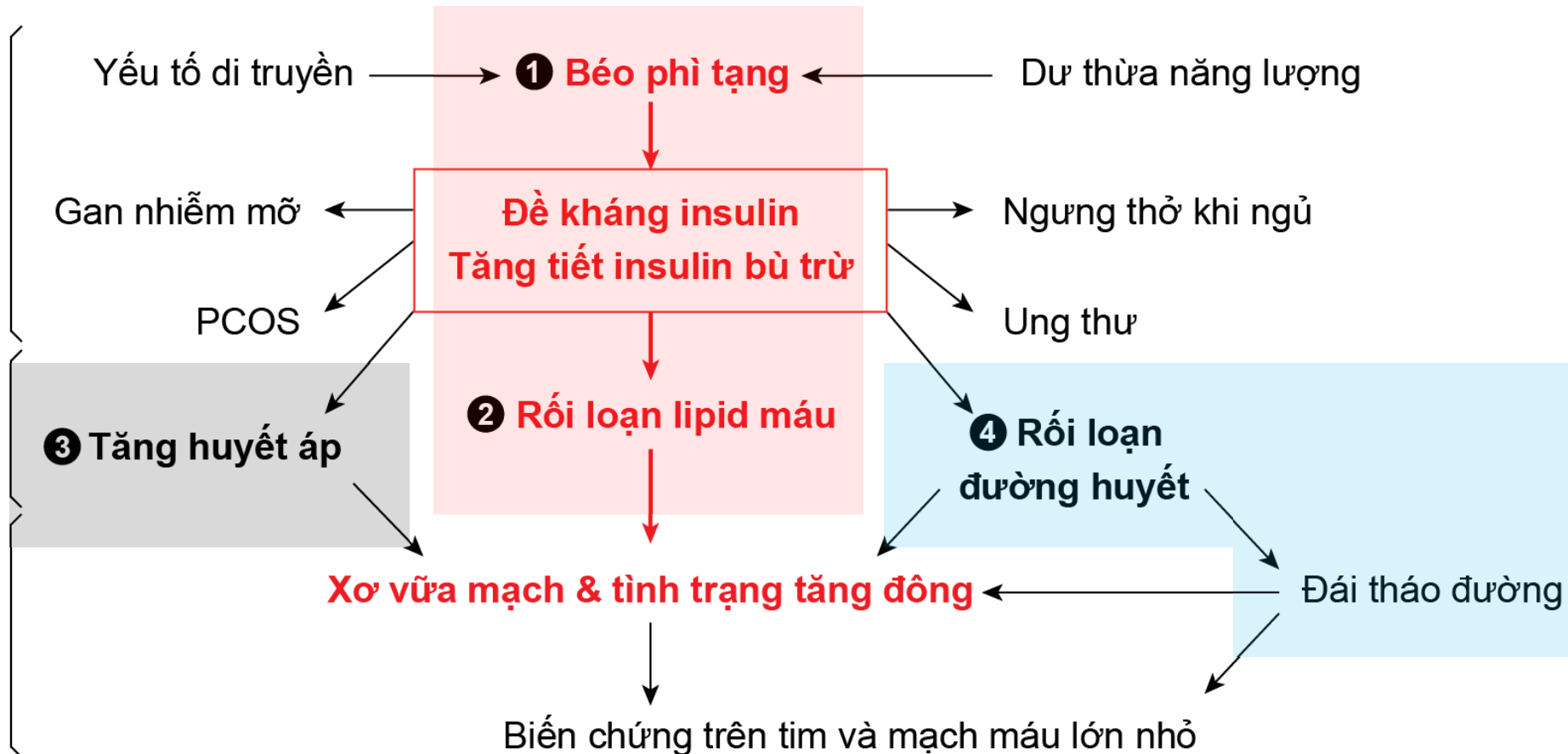


ĐỀ KHÁNG INSULIN (insulin resistance)



HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

(metabolic syndrome)



HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

“Hội chứng rối loạn chuyển hóa”
“Hội chứng đề kháng insulin”
“Hội chứng X”

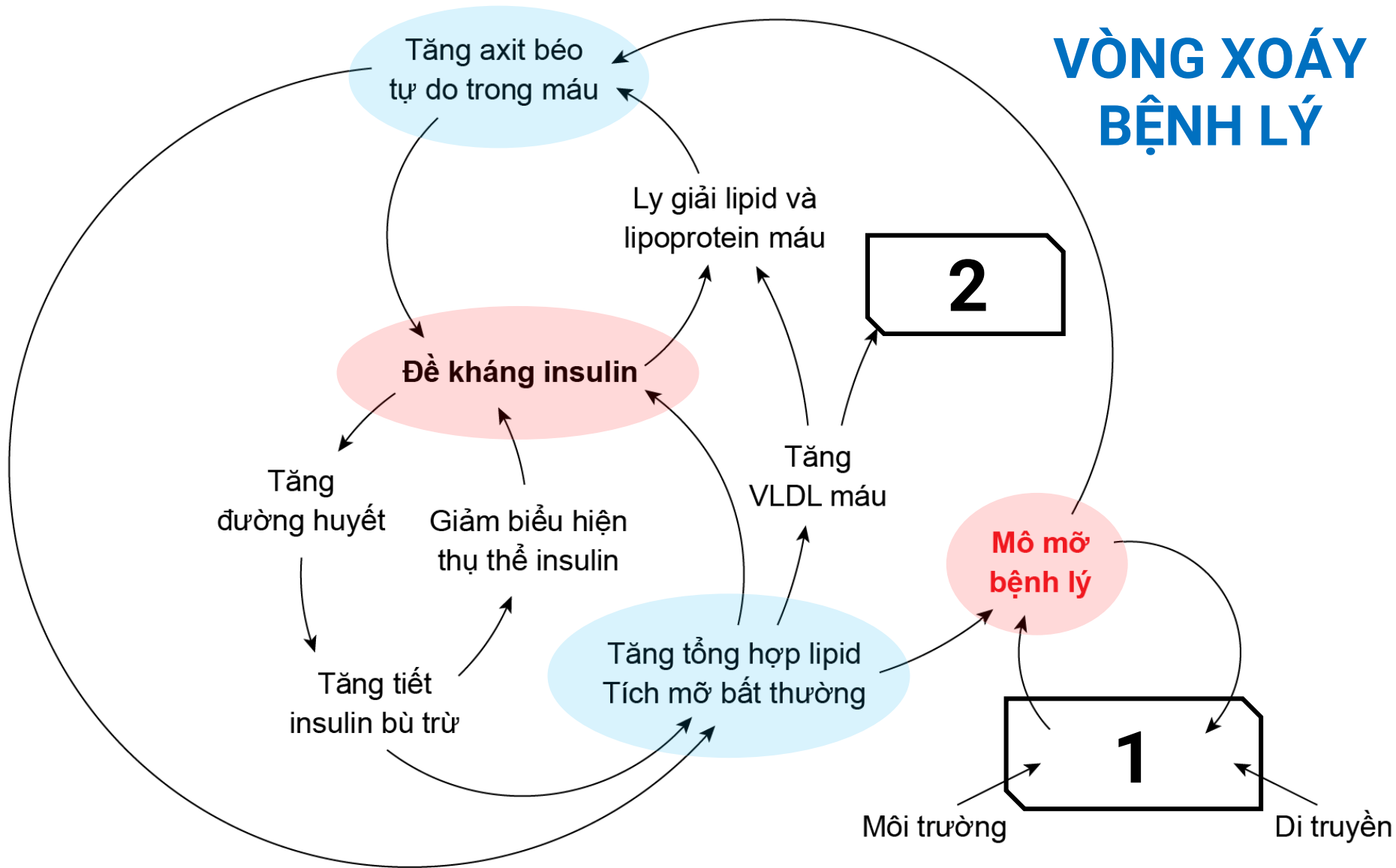
1
BÉO PHÌ TẠNG

2
RỐI LOẠN ĐƯỜNG HUYẾT

3
RỐI LOẠN LIPID MÁU

4
TĂNG HUYẾT ÁP

VÒNG XOÁY BỆNH LÝ

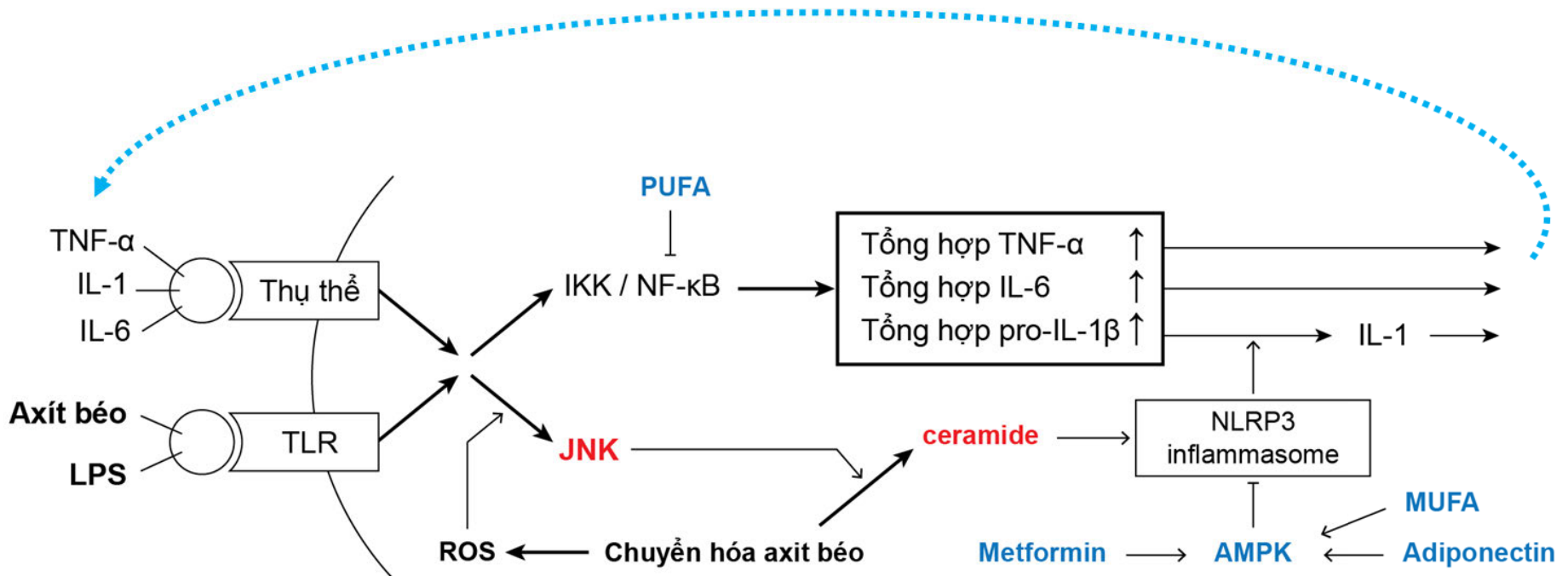


Đái tháo đường

Xơ vữa mạch

1. Hai biến chứng quan trọng của hội chứng chuyển hóa sẽ xảy ra tại vị trí nào trong vòng xoáy?

2. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò quan trọng của **hệ vi khuẩn đường ruột** (*gut microbiome*) trong bệnh lý mô mỡ. Hãy xác định vị trí tác động của yếu tố này trong sơ đồ đã học.



2

RỐI LOẠN LIPID MÁU

Dyslipidemia



HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

NĂNG LƯỢNG THU VÀO

NĂNG LƯỢNG SỬ DỤNG

**KHỐI LƯỢNG
CƠ THỂ**

1



**ĐƯỜNG
TRONG MÁU**

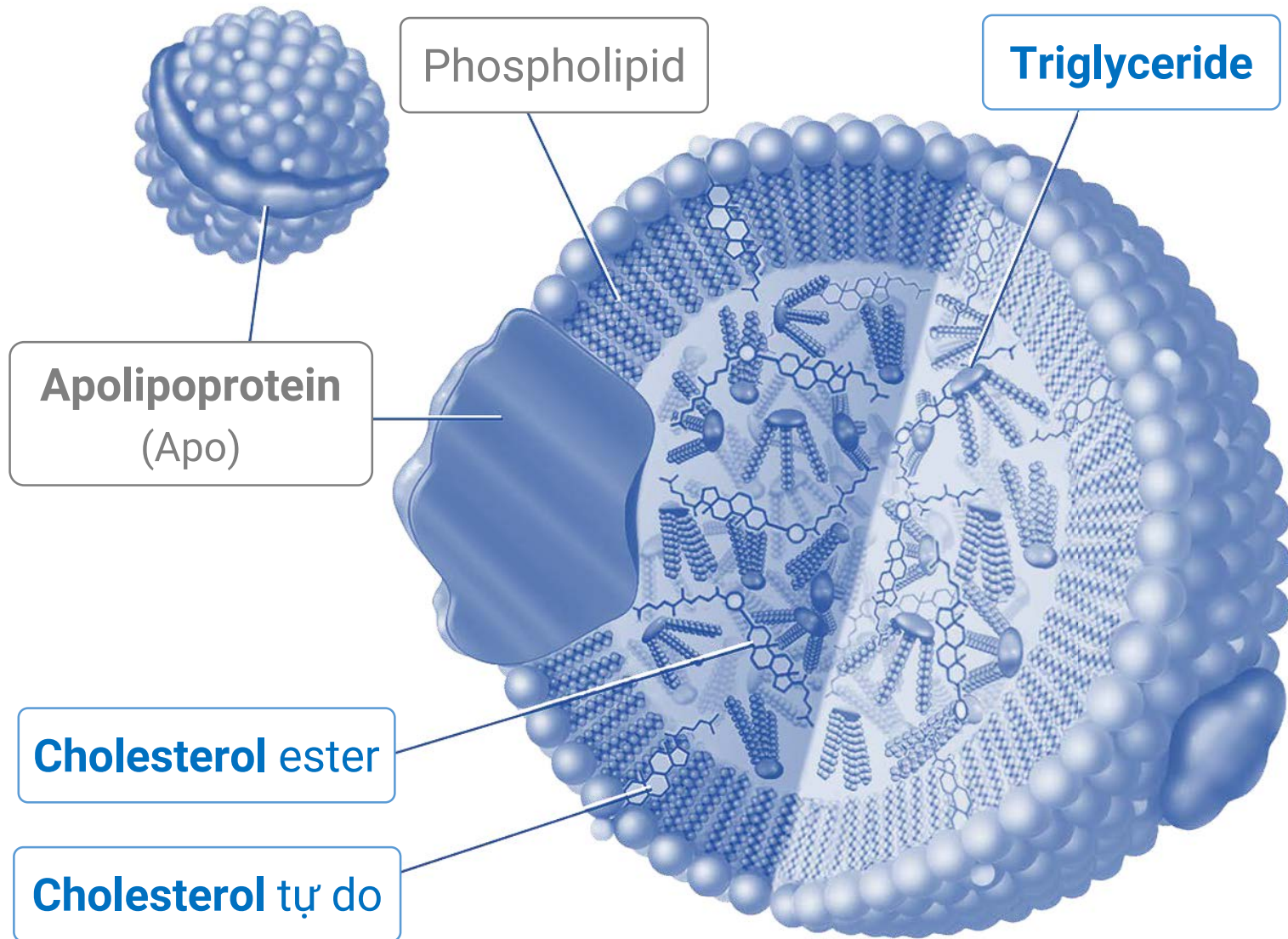
**HOẠT ĐỘNG
CỦA CƠ QUAN**

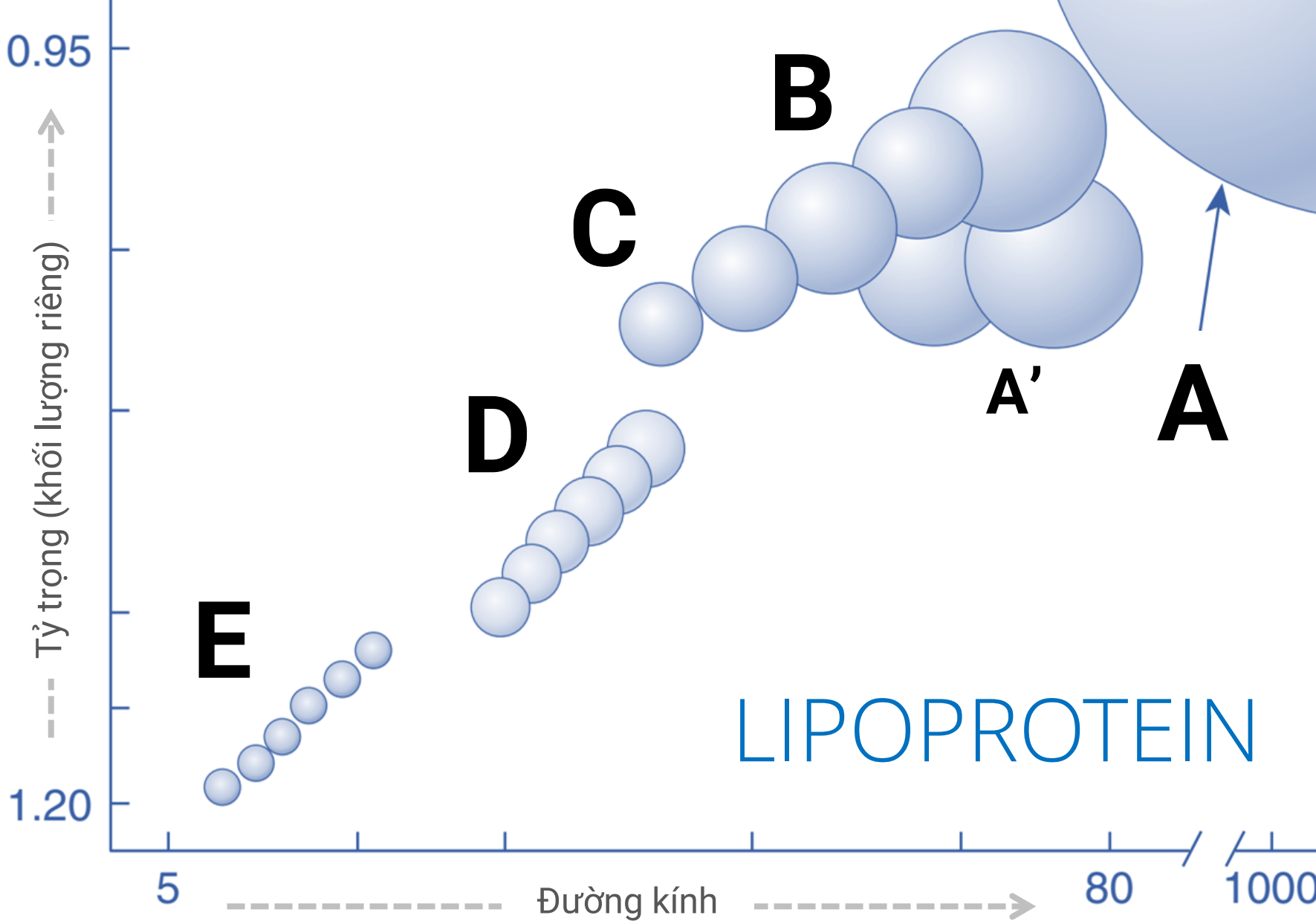


**LIPID
TRONG MÁU**

2

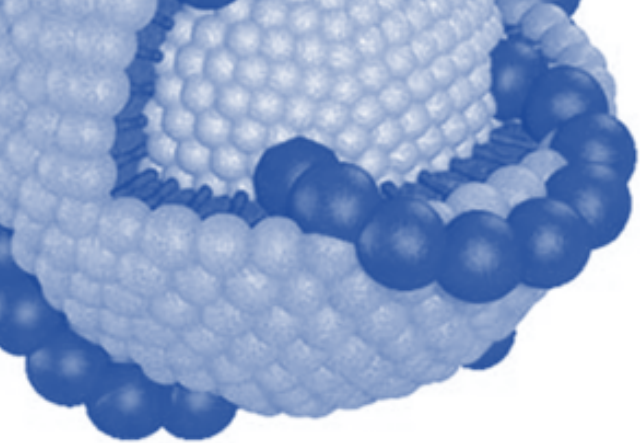
LIPOPROTEIN





LIPOPROTEIN

HDL LDL IDL VLDL Chylomycron



Chylomicron → **B48**

Chylomicron dư → **B48**

(very low) **VLDL** → **B100, C2, E**

(intermediate) **IDL** → **B100, E**

(low) **LDL** → **B100**

(high) **HDL** → **A1 (A-I)**

Apolipoprotein

	Apo A1	Apo B100	Apo B48	Apo C2	Apo E
Nơi tổng hợp	Gan, ruột	Gan	Ruột	Gan	Gan
Lipoprotein	HDL	VLDL, VLDL dư, LDL	CM	CM, VLDL	CM, VLDL, VLDL dư
Chức năng	Hoạt hóa LCAT Kích hoạt ABC-A1 Gắn với SR-B1	Gắn với LDL-R	-	Hoạt hóa LPL	Gắn với LDL-R (ái lực cao hơn Apo B)

THỨC ĂN

LIPID
NGOẠI SINH



Small
intestines

Apo B-48



CM



CM dư

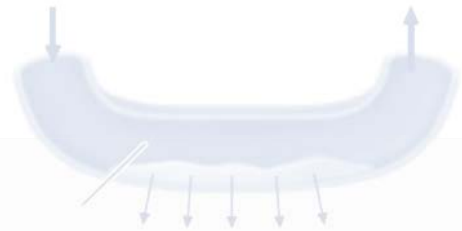
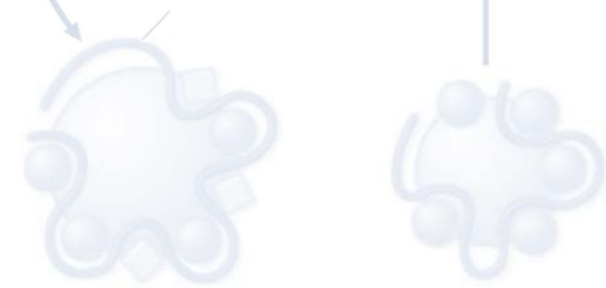
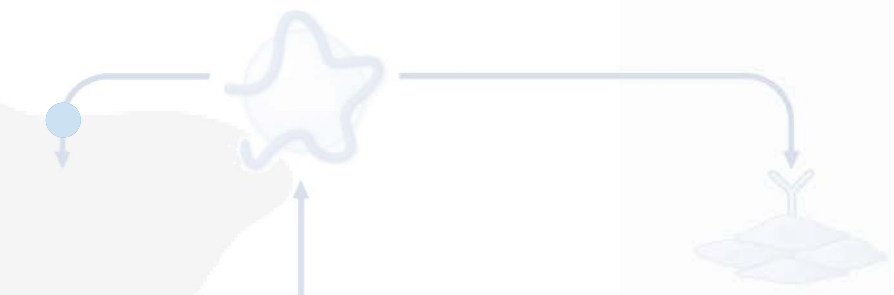
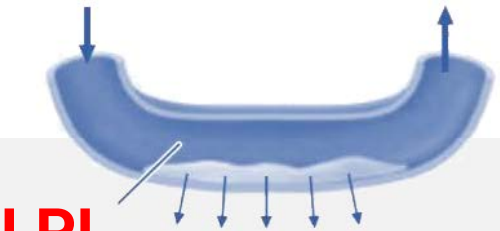
GAN

MÔ CƠ THỂ

LPL

lipoprotein lipase

TRIGLYCERIDE



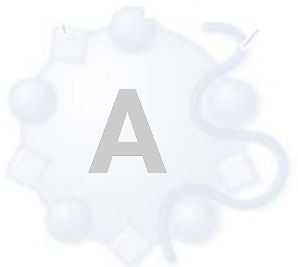
● LDL receptor

THỨC ĂN

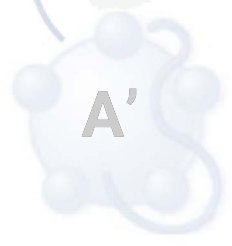


Small intestines

ApoB-48



A



A'



LPL

lipoprotein lipase

TRIGLYCERIDE



GAN



LIPID NỘI SINH

Apo B-100



VLDL



IDL

LDL

HL hepatic lipase

CHOLESTEROL



LPL

lipoprotein lipase

TRIGLYCERIDE



MÔ CƠ THỂ

LDL receptor

RỐI LOẠN LIPID MÁU THỨ PHÁT

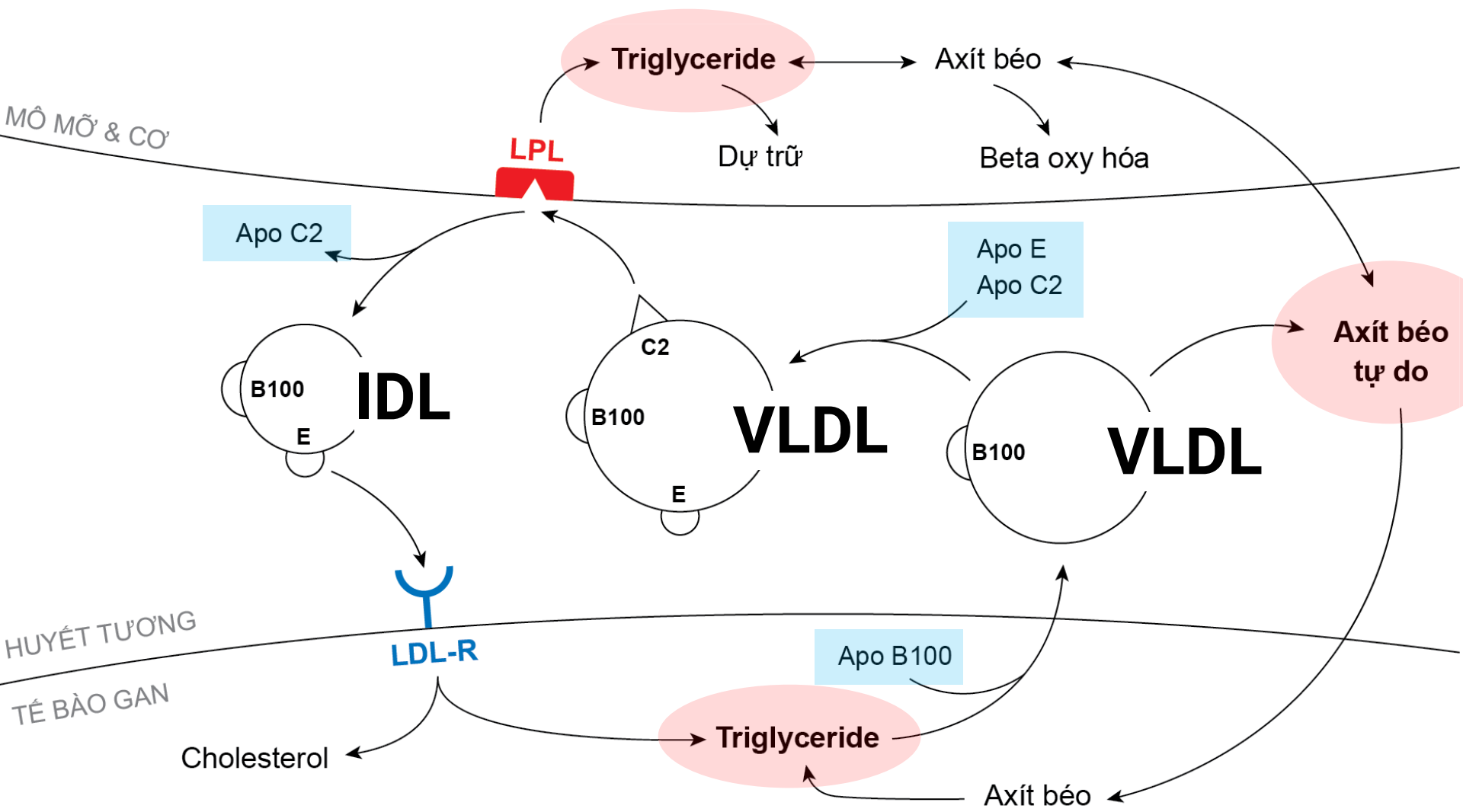
Tình trạng / bệnh lý	VLDL	LDL	HDL	Lp(a)
Béo phì - đề kháng insulin	↑	↑ LDL nhỏ, tỷ trọng cao	↓	
Nghiện rượu	↑		↑	
Hội chứng Cushing	↑		↓	
Suy giáp		↑		↑
Hội chứng thận hư	↑	↑		↑
Bệnh thận mạn	↑			↑
Tổn thương gan cấp	↑	↑		
Bệnh gan mạn	↓	↓		

RỐI LOẠN LIPID MÁU THỨ PHÁT

1. Tăng VLDL



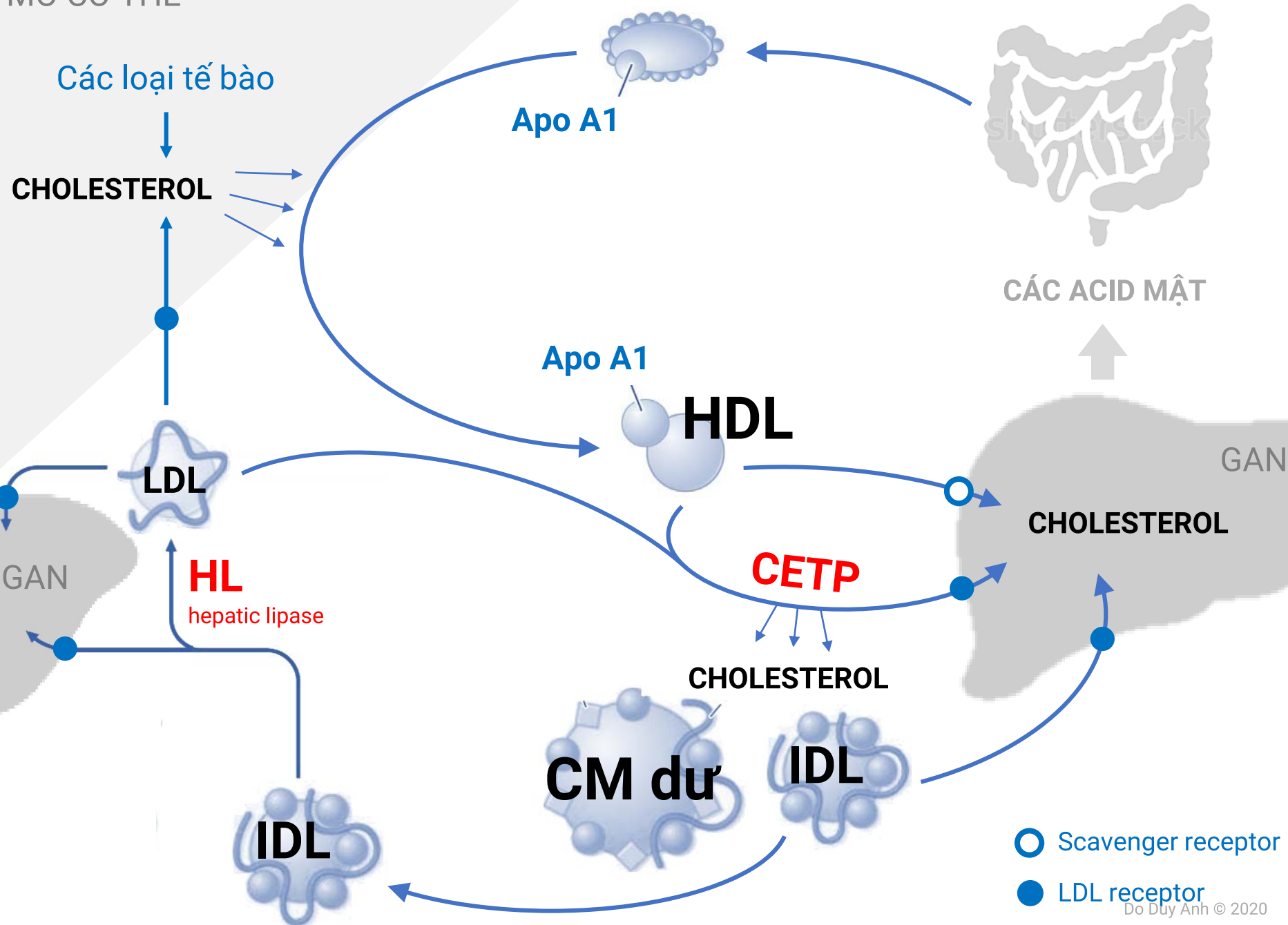
- Đe kháng insulin → một lượng lớn **acid béo tự do** lưu hành trong máu → được đưa về gan và tổng hợp thành **triglyceride** (lipid nội sinh)
- Insulin cũng là yếu tố ức chế gan tổng hợp **Apo B** → do đó tình trạng đề kháng kích thích gan tổng hợp chất này → đóng gói thành **VLDL** để đưa vào máu.

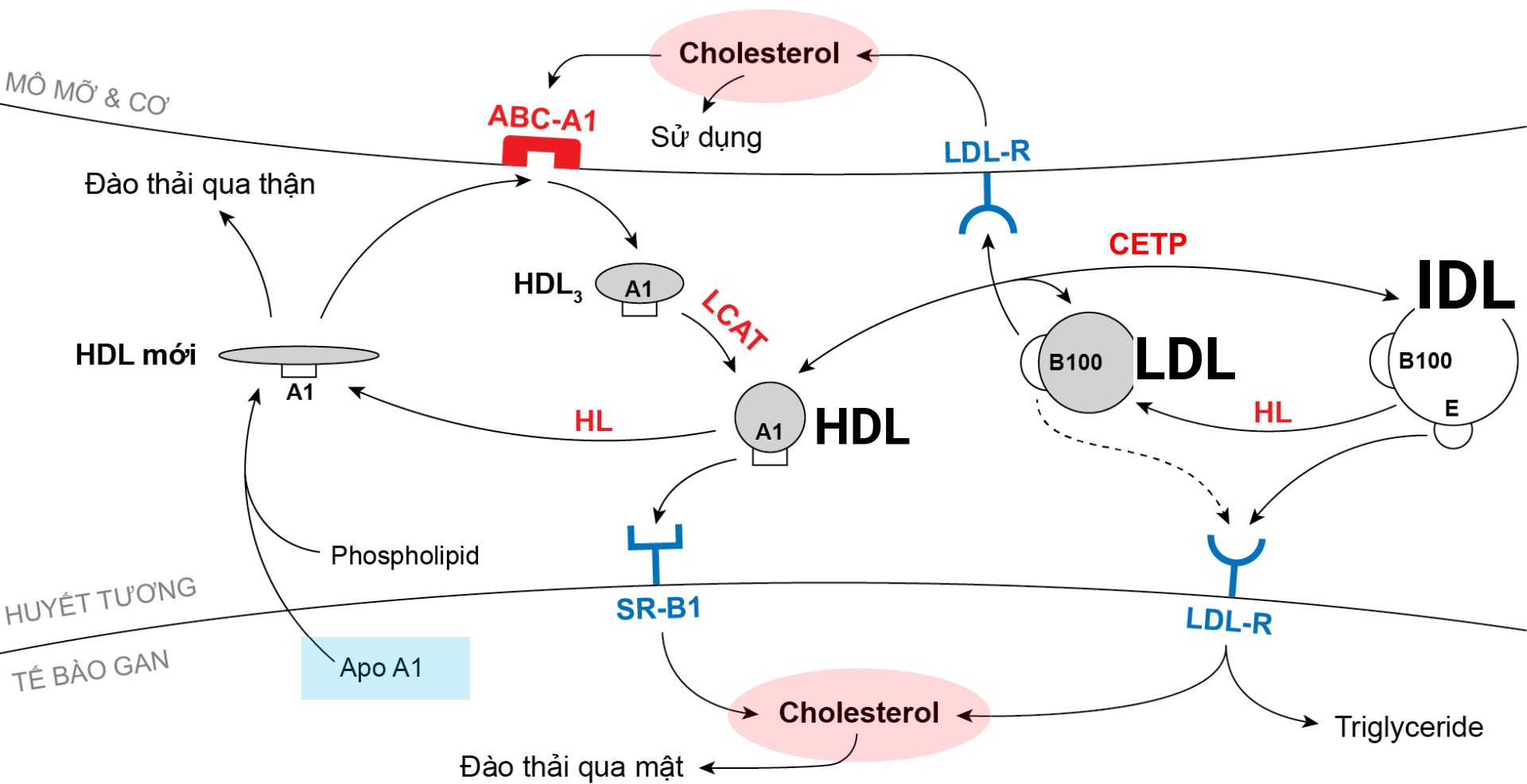


LDL-R LDL receptor

LPL Lipoprotein lipase

MÔ CƠ THỂ





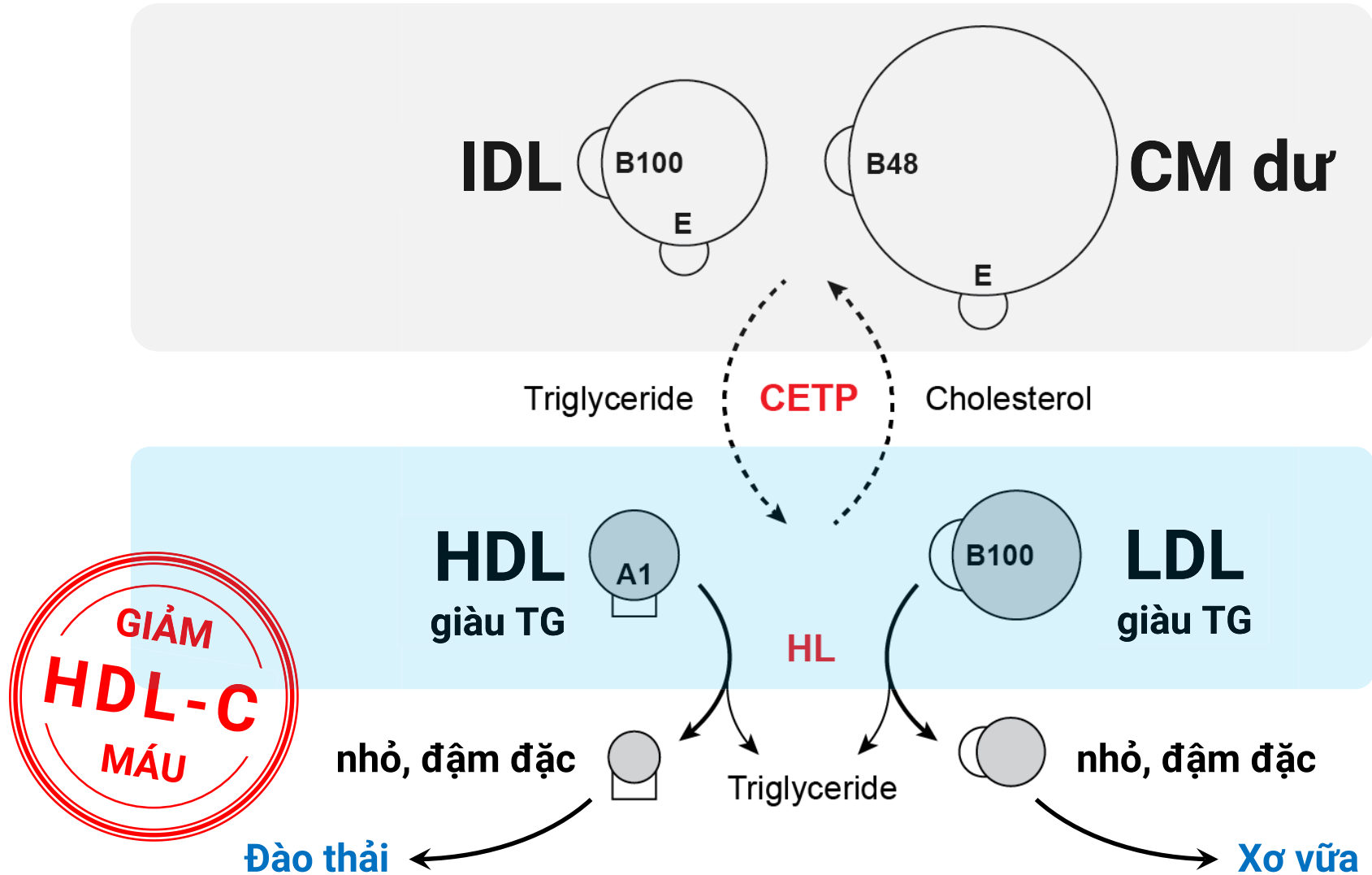
HL Hepatic lipase **CETP** Cholesterol ester transfer protein **LCAT** leucithin-cholesteryl acyl transferase
LDL-R LDL receptor **SR-B1** Scavenger receptor **ABC-A1** ATP-binding cassette transporter A1

RỐI LOẠN LIPID MÁU THỨ PHÁT

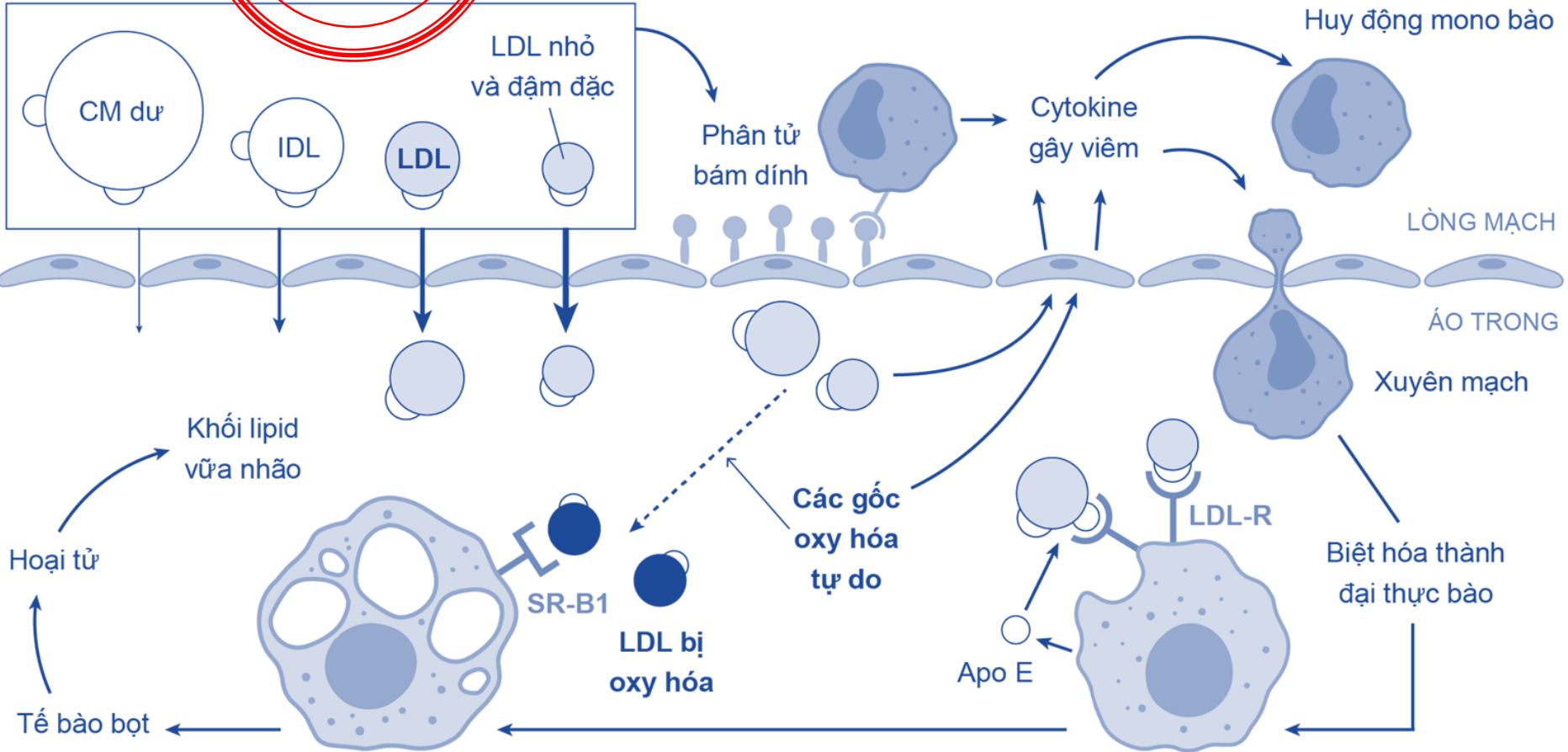
2. Xuất hiện LDL bất thường

- Đe kháng insulin làm ức chế quá trình tổng hợp thụ thể **LDL-R**, kéo dài thời gian bán hủy của LDL trong máu.
- Enzyme **CETP** lấy bớt cholesterol và bổ sung thêm triglyceride vào phân tử LDL.
- Enzyme **HL** do không có sự ức chế của insulin sẽ tăng hoạt động và ly giải thành phần triglyceride trong LDL → phân tử LDL trở nên **nhỏ và đậm đặc** ("small dense LDL").

RỐI LOẠN LIPID MÁU THỨ PHÁT



**TĂNG
LIPOPROTEIN
XƠ VỮA**



RỐI LOẠN LIPID MÁU THỨ PHÁT

Tình trạng / bệnh lý	VLDL	LDL	HDL	Lp(a)
Béo phì - đề kháng insulin	↑	↑ LDL nhỏ, tỷ trọng cao	↓	
Nghiện rượu	↑		↑	
Hội chứng Cushing	↑		↓	
Suy giáp		↑		↑
Hội chứng thận hư	↑	↑		↑
Bệnh thận mạn	↑			↑
Tổn thương gan cấp	↑	↑		
Bệnh gan mạn	↓	↓		

RỐI LOẠN LIPID MÁU THỨ PHÁT

- Ở người **nghiện rượu** lâu năm, ethanol ức chế gan oxy hóa các acid béo tự do, dẫn đến **kích thích tổng hợp triglyceride** và đưa vào máu dưới dạng **VLDL**, ngoài ra còn có hiện tượng **tăng HDL** máu nhưng cơ chế còn chưa được hiểu rõ.
- Glucocorticoid máu tăng trong **hội chứng Cushing** kích thích gan tăng tổng hợp acid béo, dẫn đến **tăng tổng hợp triglyceride và VLDL**.
- Hormone giáp kích thích gan biểu hiện thụ thể LDL-R lên bề mặt, nên tình trạng **suy giáp** sẽ làm **giảm thu nhận LDL** từ máu về gan.

RỐI LOẠN LIPID MÁU THỨ PHÁT

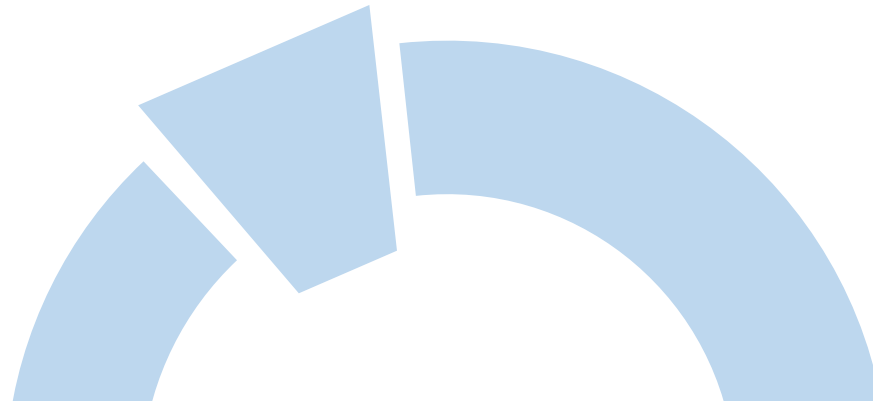
- **Hội chứng thận hư** có hiện tượng gan sản xuất VLDL quá mức với giải thuyết là do sự thiếu hụt albumin máu sẽ kích thích gan tăng tổng hợp nhiều protein huyết tương (bao gồm lipoprotein).
- **Suy thận** làm giảm đào thải lipoprotein ra khỏi máu, đồng thời giảm ly giải lipoprotein giàu triglyceride ở mô ngoại vi do các chất độc tích tụ làm ức chế enzyme LPL.
- Tình trạng **tổn thương gan cấp** thường có tăng tổng hợp VLDL do kích thích tế bào gan, trong khi **suy giảm chức năng gan** làm giảm toàn bộ quá trình tổng hợp protein huyết tương.
- Nhiều loại **thuốc** được sử dụng rộng rãi cũng gây rối loạn chuyển hóa lipid, với hai ví dụ rõ rệt nhất là *estrogen ngoại sinh* và *beta-blocker* làm tăng triglyceride và giảm HDL máu.

RỐI LOẠN LIPID MÁU NGUYÊN PHÁT

Phân nhóm	Rối loạn nguyên phát	Phân loại Fredickson	Tần suất	Nguy cơ tim mạch
Tăng triglyceride	Tăng chylomicron di truyền (<i>familial chylomicronemia, FC</i>)	I	Hiếm gặp	-
	Tăng triglyceride di truyền (<i>familial hypertriglyceridemia, FHTG</i>)	IV	1:300	+/-
Tăng LDL	Tăng cholesterol di truyền (<i>familial hypercholesterolemia, FH</i>)	IIa	1:500	+++
Rối loạn hỗn hợp	Rối loạn lipid máu hỗn hợp di truyền (<i>familial combined hyperlipoproteinemia, FCHL</i>)	IIb	1:100-200	+++
	Rối loạn β-lipoprotein di truyền (<i>familial dysbetalipoproteinemia, FDBL</i>)	III	Hiếm gặp	+++
Giảm HDL	Hội chứng giảm α-lipoprotein (<i>hypoalphalipoproteinemia</i>)	-	1:400	-
Tăng Lp(a)	Tăng Lp(a) đơn độc	-	Thay đổi	+++

LƯỢNG GIÁ CUỐI BÀI

5 câu hỏi trắc nghiệm + 3 câu hỏi mở rộng + 3 câu hỏi ứng dụng



1 Đặc điểm nào sau đây không phù hợp với mỡ tạng khi so sánh với mỡ dưới da:

A. Mức chuyển hóa cao hơn

B. Ít đề kháng với insulin hơn

C. Khả năng tăng sinh kém hơn

D. Dễ hình thành phản ứng viêm hơn

2 Vị trí tác động của axit béo trên màng tế bào mỡ và bạch cầu gây viêm là:

A. Thụ thể TLR

B. Thụ thể LDL-R

C. Thụ thể insulin (IR)

D. Thụ thể SR-B1

3 Đề kháng insulin tác động lên tổng hợp triglyceride và VLDL thông qua con đường tín hiệu:

A. MAPK/ERK

B. PI3K/Akt

C. Cả hai con đường tín hiệu trên

D. Một con đường tín hiệu khác

4 Hai enzyme trực tiếp tham gia vào quá trình hình thành LDL nhỏ và đậm đặc là:

A. CEPT và HL

B. CEPT và LPL

C. LCAT và HL

D. LCAT và LPL

5 Bất thường nào sau đây hiện diện trong rối loạn lipid máu do đề kháng insulin:

A. Gan tăng thu nhận LDL

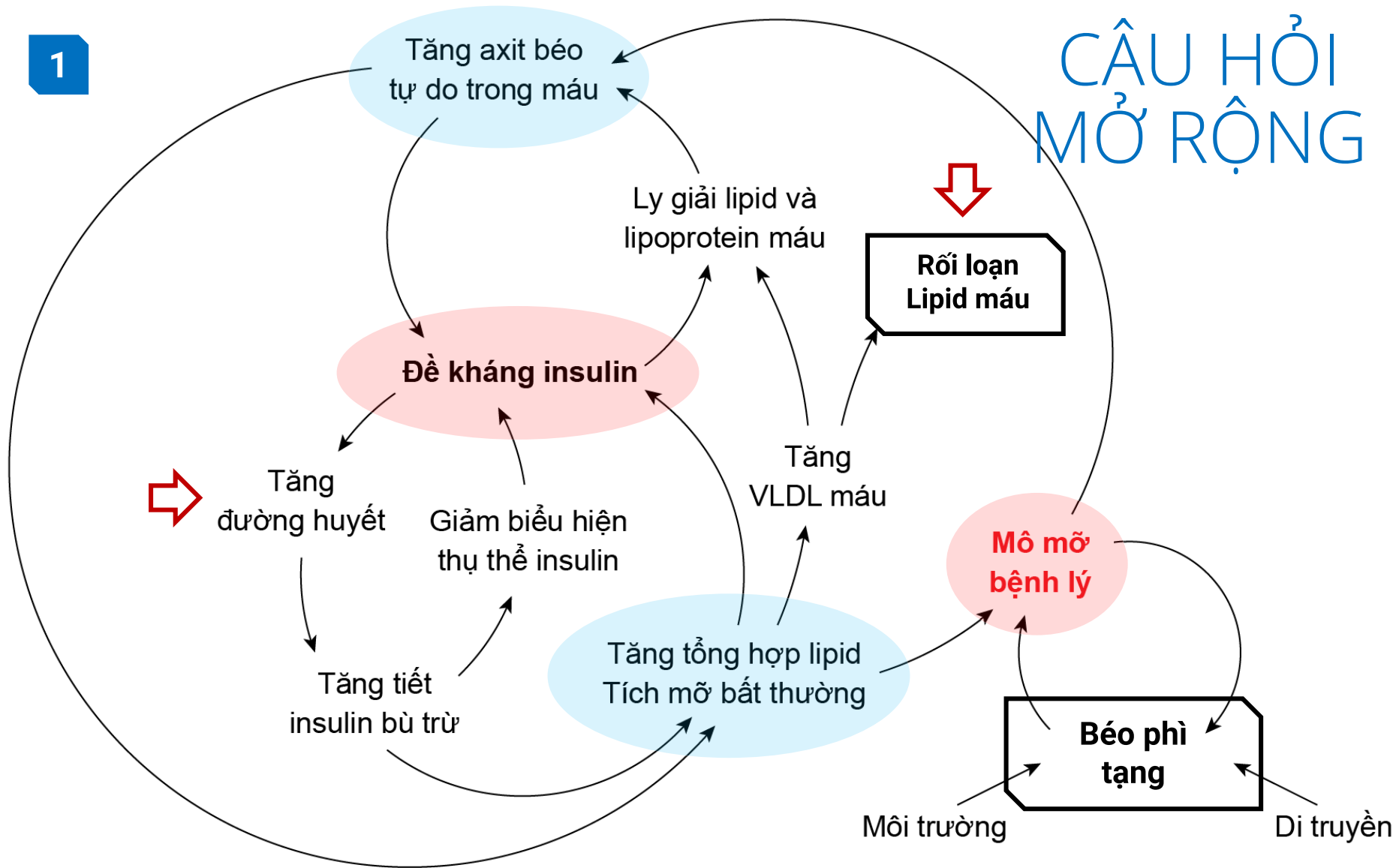
B. Enzyme HL tăng hoạt động

C. Thận giảm đào thải HDL

D. Gan giảm tổng hợp Apo B

1

CÂU HỎI MỞ RỘNG



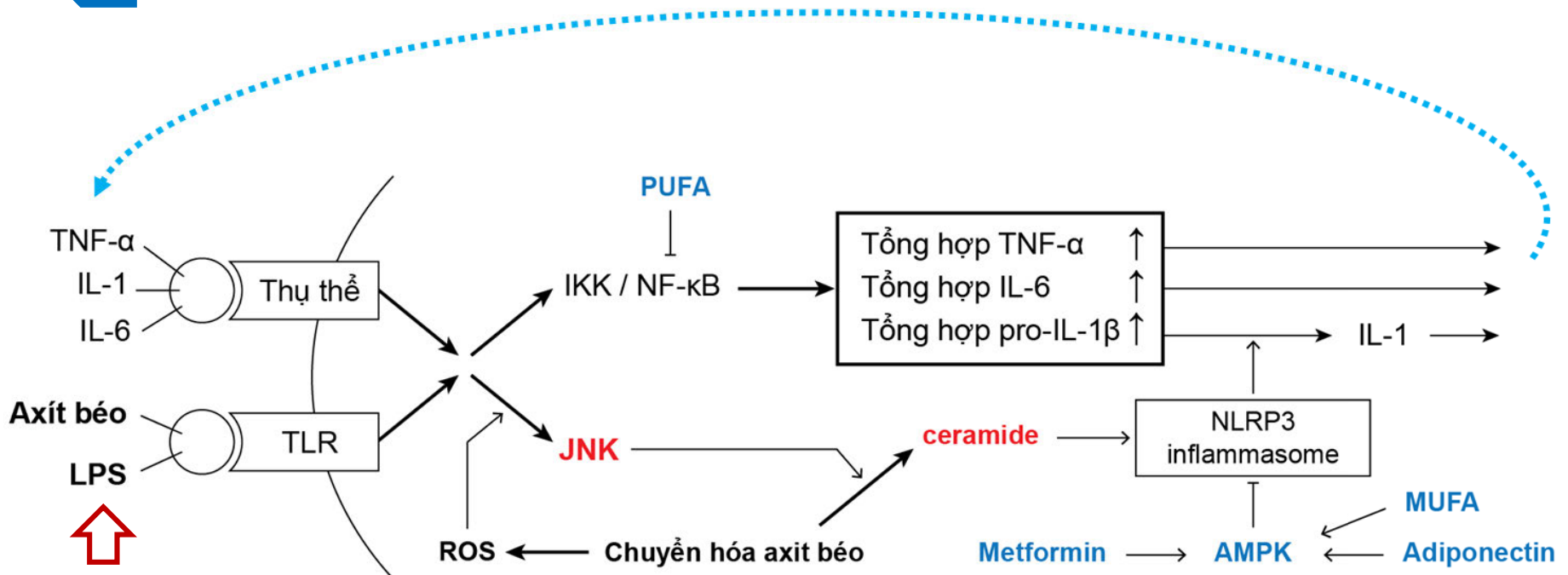
Đái tháo đường

Xơ vữa mạch

Hai biến chứng quan trọng của hội chứng chuyển hóa sẽ xảy ra tại vị trí nào trong vòng xoáy?

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò quan trọng của **hệ vi khuẩn đường ruột** (*gut microbiome*) trong bệnh lý mô mỡ. Hãy xác định vị trí tác động của yếu tố này trong sơ đồ đã học.

2



Biến chứng xơ vữa có thể tiến triển với chỉ số **LDL-C máu** trong giới hạn bình thường, mặc dù biểu hiện béo phì tạng và đề kháng insulin trên lâm sàng khá rõ. (a) Hãy giải thích hiện tượng trên dựa trên thông tin cung cấp bên dưới. (b) Hãy đề xuất một **xét nghiệm** khác có thể phản ánh nguy cơ gây xơ vữa mạch chính xác hơn LDL-C.

3

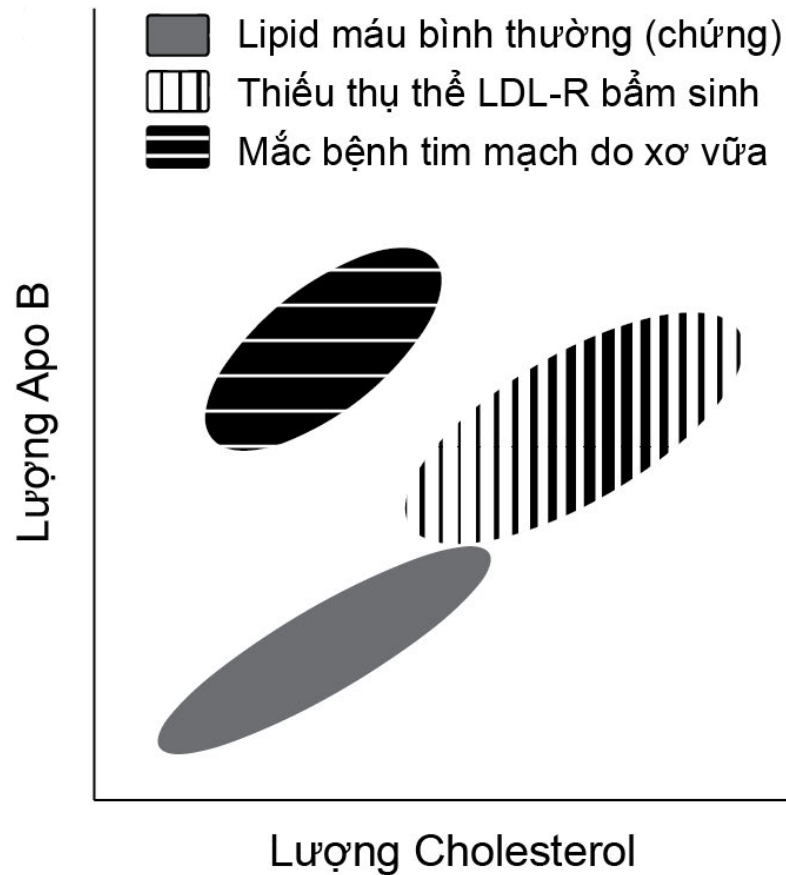
LDL phenotype A



LDL phenotype B



**nhỏ và
đậm đặc**



CÂU HỎI ỨNG DỤNG

- 1 Một người có LDL-C máu (cholesterol “xấu”) nằm trong giới hạn bình thường, người đó đã có thể chắc rằng mình có **nguy cơ xơ vữa** thấp không? Vì sao?
- 2 Một người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ được phát hiện có gan nhiễm mỡ và tăng mỡ máu. Áp dụng các kiến thức đã học, lời khuyên tốt nhất dành cho bệnh nhân này để **cải thiện tình trạng trên** là: (a) nên kiêng ăn tất cả các loại thực phẩm chứa chất béo, (b) nên dùng thuốc hạ lipid máu, (c) một lời khuyên khác.
- 3 Nếu bệnh nhân ở câu 2 nói rằng anh ta mặc dù ít vận động nhưng hiện tại đang có cân nặng bình thường, và thân hình cũng tương đối ổn. Anh ta thắc mắc rằng liệu việc **vận động thể lực** có hiệu quả gì đáng kể cho anh ta hay không. Cơ chế giải thích cho vấn đề này có liên quan đến một loại *bào quan* trong tế bào. Đó là bào quan nào?

ĐÁP ÁN CHÚ THÍCH SLIDE

(theo thứ tự xuất hiện)

- X: triglyceride
- Y: acid béo tự do
- Z: cholesterol
- \$: pyruvate và acetyl coenzyme A
- A: dị hóa
- B: đồng hóa
- A: acid amine
- B: đường đơn
- C: glycerol
- D: acid béo
- A: rối loạn đường huyết
- B: rối loạn lipid máu
- C: tăng huyết áp
- D: béo phì tạng
- E: sinh ung thư
- A: chylomicron
- A': chylomicron remnant (CM dư)
- B: VLDL
- C: IDL (VLDL dư)
- D: LDL
- E: HDL

MỌI THẮC MẮC, GÓP Ý XIN VUI LÒNG GỬI VỀ

THS. BS. ĐỖ DUY ANH

anhdd@pnt.edu.vn

