

CẬP NHẬT VỀ CÁC THÀNH PHẦN LIPID MÁU THEO CÁC NGHIÊN CỨU TRÊN THỂ GIỚI

Nguyễn Thị Hương Ly*, Trần Thị Thanh Hương

Trường Đại học Công nghệ Thông tin và Truyền thông – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Kiến thức về chuyển hóa lipid và lipoprotein là điều cần thiết để hiểu các mục tiêu điều trị cho các nhóm thuốc. Lipid là các phân tử nhỏ có khả năng lưu trữ năng lượng của cơ thể, thu nhận tín hiệu tế bào và là thành phần của màng tế bào. Cholesterol, là thành phần thiết yếu cấu tạo của lipid, là phân tử tiền chất cho sự hình thành các axit mật (cần thiết để hấp thụ các chất dinh dưỡng), tổng hợp các hormon steroid và đảm bảo hình thành + tính toàn vẹn của màng tế bào. Tuy nhiên, cholesterol dư thừa đóng một vai trò trung tâm trong quá trình sinh xơ vữa và các biến chứng xơ vữa động mạch sau đó.

Từ khóa: Cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, Lipid máu

Ngày nhận bài: 09/01/2019; Ngày hoàn thiện: 12/02/2019; Ngày duyệt đăng: 29/4/2019

THE COMPONENTS OF LIPIDEMIA: AN UPDATE FROM RESEARCHS

Nguyen Thi Huong Ly*, Tran Thi Thanh Huong

University of Information and Communication Technology - TNU

ABSTRACT

Knowledge of lipid and lipoprotein metabolism is essential to understanding therapeutic targets for pharmacologic agents. Lipids are small molecules that function in the body's storage of energy, in cellular signaling, and as components of cell membranes. Cholesterol, an essential lipid, is the precursor molecule for the formation of bile acids (which are required for absorption of nutrients), the synthesis of steroid hormones (which provide important modulating effects in the body), and the formation and integrity of cellular membranes. However, excess cholesterol plays a central role in atherogenesis and subsequent atherothrombotic complications

Key words: Cholesterol, Triglyceride, LDL, HDL, Lipidemia

Received: 09/01/2019; Revised: 12/02/2019; Approved: 29/4/2019

* Corresponding author: Email: nthly@ictu.edu.vn

MỞ ĐẦU

Các tế bào thu giữ cholesterol theo hai cách: Bằng tổng hợp nội bào hoặc hấp thu từ tuần hoàn hệ thống. Trong mỗi tế bào, cholesterol được tổng hợp thông qua một loạt các bước chuyển hóa, nhiều giai đoạn trong số đó được xúc tác bởi các enzym. Bước không thể đảo ngược và hạn chế tốc độ trong sản xuất cholesterol là chuyển đổi β -hydroxyl- β -methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) thành axit mevalonic, được xúc tác bởi HMG-CoA reductase. Một trong những liệu pháp hạ lipid hiệu quả nhất được phát triển cho đến nay để điều trị rối loạn lipid máu là thuốc ức chế HMG-CoA hoặc statin, cản trở cạnh tranh với chất nền của enzyme quan trọng này, do đó làm giảm tổng hợp cholesterol của tế bào. Quá trình tổng hợp cholesterol ở người theo nhịp sinh học, tổng hợp cholesterol tối đa lúc nửa đêm và tối thiểu vào giữa trưa [1].

Cholesterol tự do được ester hóa thành este cholesteryl để dự trữ trong tế bào nhờ tác động của enzyme acetyl CoA acetyl transferase (ACAT). Hai dạng của ACAT đã được xác định. ACAT1 có mặt trong nhiều mô, các tế bào viêm, trong khi ACAT2 có mặt trong các tế bào niêm mạc ruột và tế bào gan. Cần có ACAT2 cho quá trình este hóa và hấp thụ cholesterol trong chế độ ăn uống từ ruột. Về lý thuyết, sự ức chế enzyme này có thể làm giảm sự hấp thụ cholesterol trong chế độ ăn, sự bài tiết cholesterol của gan, và ngay cả sự hấp thụ và lưu giữ cholesterol ở các tế bào viêm trong thành động mạch. Một số chất ức chế ACAT đã được nghiên cứu tuy nhiên trong các nghiên cứu lâm sàng, dường như chúng không làm giảm xơ vữa động mạch.

Triglyceride (TG) là nguồn năng lượng dự trữ quan trọng trong mô mỡ. TG được tổng hợp từ ba phân tử acid béo este hóa thành bộ khung glycerol. Phospholipid (PLs) là một loại lipid được hình thành từ các acid béo, một nhóm phosphate có điện tích âm, alcohol chứa nitơ và khung glycerol. PL rất cần thiết cho chức năng tế bào và sự hấp thụ, lưu trữ và

vận chuyển chất béo trong tuần hoàn. Chúng tạo thành lớp đơn trên bề mặt của lipoprotein có chức năng vận chuyển lipid trung tính khắp cơ thể. PL là phân tử phân cực với một đầu ưa nước và đuôi kỵ nước tạo thành một màng kép của lipoprotein để tạo hàng rào kỵ nước (cholesterol và năng lượng dưới dạng chất béo) cho các cơ quan khác. PL cũng tham gia quá trình tiết ra mật để hỗ trợ tiêu hóa và hấp thụ chất béo và chất dinh dưỡng hòa tan trong chất béo từ chế độ ăn uống. Chúng ổn định protein trong màng tế bào, hoạt động như các cofactors trong phản ứng enzym, và tham gia vào quá trình oxy hóa lipoprotein trong thành động mạch.

Lipoproteins

Các tế bào cũng có được cholesterol bằng cách lấy nó từ hệ tuần hoàn. Nguồn gốc của cholesterol này là gan, nơi nó được tổng hợp và tiết ra vào hệ tuần hoàn. Như đã thảo luận ở trên, cholesterol và các lipid khác không tan trong nước. Do đó, cholesterol, TG, và PLs được đóng gói thành phức hợp tan trong nước được gọi là lipoprotein trong tế bào gan và tế bào ruột trước khi được tiết vào máu. Các lipoprotein này gồm một lõi lipid chứa các este cholesteryl và TG và một lớp màng ngoài ưa nước tạo thành từ PL và cholesterol không được este hóa. Lớp ngoài cũng chứa ít nhất một trong số các protein được gọi là "apoprotein," hoạt động như các cofactors cho các enzym khác nhau, và thêm tính toàn vẹn cấu trúc.

Ba lipoprotein chính được tìm thấy trong máu của bệnh nhân (10-12 giờ) là lipoprotein tỉ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) và lipoprotein tỉ trọng cao (HDL). Những hạt này có kích thước, thành phần cholesterol và Triglyceride và các protein đi kèm khác nhau [2].

LIPOPROTEIN TỈ TRỌNG RẤT THẤP

Các hạt VLDL được hình thành trong gan. Các acid béo tự do được hấp thụ bởi tế bào gan nơi enzyme diglycerol acyltransferase (DGAT) xúc tác hình thành TG từ

diacylglycerol và coenzyme AcylCoA. Protein chuyển hóa protein triglycerid enzyme (MTP) lipidates apoprotein B bằng cách chuyển este cholesteryl (CE) và TG thành VLDL, sau đó được gan tiết ra vào tuần hoàn. Các chất ức chế MTP làm giảm nồng độ VLDL, IDL và LDL. Một trong những thuốc này, lomitapide, hiện đang được chấp thuận để điều trị dạng đồng hợp tử của các thuốc ức chế FH. DGAT làm giảm tổng hợp TG hiện đang được nghiên cứu để kiểm soát bệnh béo phì và tăng triglyceride máu.

Các VLDL thường chứa 15% đến 20% tổng nồng độ cholesterol trong máu và phần lớn tổng nồng độ TG trong máu. Nồng độ cholesterol trong các hạt này xấp xỉ một phần năm tổng nồng độ TG; do đó, nếu lấy tổng TG đem chia cho 5 ra nồng độ VLDL-cholesterol (VLDL-C). Các hạt VLDL dường như chỉ đóng vai trò nhỏ trong sinh bệnh học của xơ vữa động mạch [3].

Trong quá trình tuần hoàn, lipoprotein lipase enzyme (LPL) thủy phân TG trong các hạt VLDL. Các TG được loại bỏ chuyển thành các axit béo và được lưu trữ như một nguồn năng lượng trong mô mỡ. Khi các TG được loại bỏ, hạt VLDL trở nên nhỏ dần và giàu cholesterol hơn. Các hạt được hình thành thông qua quá trình này bao gồm các hạt VLDL nhỏ (được gọi là VLDL còn sót lại), lipoprotein mật độ trung bình (IDL) và LDL (Hình dưới). Khoảng 50% các hạt VLDL và IDL còn lại được loại bỏ khỏi tuần hoàn hệ thống bởi các thụ thể LDL hoặc apolipoprotein (apo) B-100 / apo E trên bề mặt gan; 50% còn lại được chuyển thành các hạt LDL bằng cách tiếp tục hoạt động thủy phân lipase của gan. Các hạt còn lại của VLDL được tìm thấy trong thành động mạch, mặc dù với số lượng nhỏ hơn LDL. Các loại thuốc tăng cường hoạt động của LPL, chẳng hạn như các fibrates, tăng thủy phân TG trong các hạt VLDL và nồng độ TG trong máu thấp hơn [5].

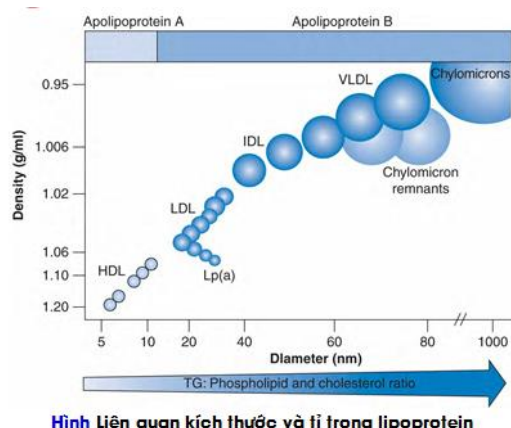
LIPOPROTEINS TỈ TRỌNG THẤP

Các hạt LDL giàu cholesterol và mang 60% đến 70% tổng lượng cholesterol trong máu. LDL đóng một vai trò trung tâm trong sinh bệnh học của xơ vữa động mạch và là mục tiêu chính của liệu pháp hạ lipid máu. Khoảng một nửa các hạt LDL được loại bỏ khỏi tuần hoàn hệ thống bởi gan; nửa còn lại có thể được đưa lên các tế bào ngoại vi hoặc lắng đọng trong không gian bên trong của động mạch vành, động mạch cảnh và các động mạch ngoại vi khác, nơi xơ vữa động mạch có thể phát triển. Xác suất xơ vữa động mạch sẽ phát triển có liên quan trực tiếp đến nồng độ LDL-C trong tuần hoàn hệ thống và thời gian tiếp xúc với nồng độ LDL-C cao; do đó, nguy cơ tích lũy của ASCVD ở nam giới và phụ nữ bị tăng cholesterol máu tăng theo tuổi.

LIPOPROTEINS TỈ TRỌNG CAO

Các hạt HDL vận chuyển cholesterol từ các tế bào viêm ngoại vi, giàu lipid trong thành động mạch trở lại gan, quá trình này gọi là vận chuyển cholesterol ngược lại. Trong các nghiên cứu dịch tễ học HDL cholesterol (HDL-C) có liên quan tỉ lệ nghịch với nguy cơ của ASCVD. Vì cholesterol đang được loại bỏ khỏi mô mạch và không thể đóng góp cho quá trình sinh xơ vữa. Trong các tế bào ngoại vi, adenosine triphosphate gắn với enzym vận chuyển A-1 (ABCA-1) và G-1 tạo điều kiện chuyển cholesterol và PLs để apo A1 để tạo thành hạt HDL mới sinh. Cholesterol thu được từ các tế bào ngoại vi chuyển sang HDL thông qua hoạt động của enzyme chuyển hóa lecithin-cholesterol acyl (LCAT). Các hạt HDL có thể vận chuyển cholesterol trực tiếp đến gan thông qua sự tương tác với thụ thể SR-B1, trên bề mặt của tế bào gan hoặc chuyển nó sang dạng các hạt VLDL và LDL còn sót lại qua hoạt động của protein chuyển ester cholesterol (CETP). CETP chuyển cholesterol từ hạt HDL sang VLDL và LDL để đổi lấy TG, khiến cho hạt HDL ít cholesterol hơn. cholesterol có thể được trả lại cho gan để giải phóng vào hệ tuần

hoàn hoặc đưa trở lại tế bào ngoại vi. Bệnh nhân được xác định là người thiếu CETP và nồng độ HDL -C trong huyết tương cao dường như có liên quan đến tỷ lệ mắc CHD thấp. Thuốc ức chế CETP có thể làm tăng nồng độ HDL-C và đang được nghiên cứu trong nghiên cứu kết cục nguy cơ tim mạch lâu dài [5].



Hình Liên quan kích thước và tỉ trọng lipoprotein

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID GÂY XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Rối loạn mỡ máu do lối sống đặc trưng bởi tăng TG trung bình (150-500mg/dL, VLDL cao), nồng độ HDL-C thấp (<40 mg/dL) và mức LDL-C giá trị nhẹ đến trung bình. Những bệnh nhân này có tăng nồng độ của các hạt LDL nhỏ, dày đặc, không phải là HDL và apo B-100. Thông thường, những bệnh nhân này kèm theo tăng nhiễm mỡ tạng, tăng huyết áp và kháng insulin.

Khi có tăng chuyển hóa glucose và/hoặc tiêu đường sẽ tăng huy động các acid béo từ các tế bào mỡ vào hệ thống tuần hoàn. Sự dư thừa của các acid béo tự do dẫn đến tăng tổng hợp TG và tiết ra các hạt VLDL giàu TG bởi gan. Những hạt này có chứa apo-CIII ức chế hoạt động của LPL, do đó làm chậm quá trình phân giải các TG từ các hạt VLDL. Điều này dẫn đến sự dư thừa của các hạt sót lại VLDL giàu TG. CETP trung hòa sự trao đổi TG từ những hạt này với các este cholesteryl từ HDL, dẫn đến các hạt còn sót lại của VLDL giàu cholesterol. TG cũng được trao đổi từ các hạt

còn lại của VLDL với các este cholesteryl từ các hạt LDL. Do đó, phần sót lại VLDL trở nên giàu cholesterol hơn và các hạt LDL sẽ giàu TG. Các hạt sót lại VLDL giàu cholesterol gây xơ vữa động mạch (atherogenic). LDL giàu TG trải qua quá trình ly giải lipid xúc tác bởi lipase gan để loại bỏ TG, dẫn đến các hạt LDL nhỏ nghèo cholesterol (được gọi là LDL tỉ trọng nhỏ) gây xơ vữa mạch cao. Ly giải TG giàu HDL dẫn đến giảm HDL do tăng bài tiết giàu TG dẫn đến HDL thấp do bài tiết apo A-I nghèo lipid qua thận.

BỆNH XƠ VỮA MẠCH MÁU

Cholesterol tuần hoàn là nguyên nhân chính gây ra xơ vữa mạch máu. Tổn thương xơ vữa mạch máu bắt đầu trong thập niên đầu tiên của cuộc đời và tiến triển theo sự tăng lên của Cholesterol và nguy cơ tim mạch không được kiểm soát. Xơ vữa mạch máu được coi là quá trình viêm mạn tính để đáp ứng với tổn thương nội mô mạch máu bởi các yếu tố như là sản phẩm Glycoxidate ở đái tháo đường, quá nhiều acid béo được giải phóng bởi tế bào mỡ.

Ở bệnh nhân dư thừa apo-B chứa lipoprotein [VLDL còn dư, IDL, LDL và Lp(a)], hạt tạo mảng xơ vữa di chuyển qua lớp nội mô chức năng để vào lớp dưới nội mô hoặc lớp áo trong. Sự tích tụ và giữ lại của lipoprotein ở lớp áo trong bằng cách bám vào chất nền dưới nội mô như chondroitin sulfate proteoglycan. Ngay sau khi di chuyển vào lớp dưới nội mô, lipoprotein được biến đổi cấu trúc do sự oxy hóa. Các lipoprotein này kích thích các tế bào nội mô rối loạn chức năng giải phóng phân tử kết dính tế bào và hóa hướng động, thúc đẩy sự bám dính và kích thích sự di chuyển của bạch cầu đơn nhân và tế bào lympho vào lớp áo trong. Do đó, xơ vữa mạch máu là một quá trình viêm nhằm đáp ứng sự giữ lại và thay đổi của Lipoprotein. Sự tiếp tục ứ lại của Lipoprotein bị oxy hóa làm ức chế tính di động của đại thực bào và tế bào trở thành độc sẽ gây tổn thương thêm cho nội mô mạch máu. Khi các đại thực bào hấp thụ các

Lipoprotein đã biến đổi, các đại thực bào trở thành tế bào bọt. Đại thực bào đơn nhân và tế bào bọt tiếp tục tiết ra các yếu tố tăng trưởng và cytokines và thiết lập một quá trình viêm mạn tiến triển thành mảng xơ vữa phức tạp hơn.

Khi mảng xơ vữa đang tiến triển, tế bào cơ trơn mạch máu từ lớp áo giữa di chuyển lên trên và sinh sôi gần bề mặt. Collagen được tăng tổng hợp. Dẫn đến việc chuyển đổi các tổn thương xơ vữa mạch máu sớm có nhiều lipid trong với nắp xơ mỏng thành một tổn thương ổn định hơn có lõi lipid nhỏ bên trong và nhiều Collagen, Protein nền. Tại bất kì thời điểm nào, tổn thương xơ vữa mạch máu ở các giai đoạn phát triển khác nhau có thể tìm thấy dọc theo các động mạch ở bệnh nhân nguy cơ cao. [6]

Khi tổn thương xơ vữa mạch máu phát triển, tái cấu trúc động mạch vành để phù hợp với lõi giàu lipid. Tổn thương bắt đầu to ra từ lòng mạch vào lớp áo giữa/áo ngoài, do đó, bảo vệ lòng mạch và bảo đảm lưu thông máu bình thường. Tuy nhiên, tổn thương phát triển dài hơn, lòng mạch bị xâm lấn và trở nên hẹp vì tổn thương xơ vữa. Tế bào viêm tiết ra matrix metalloproteinases làm thoái hóa collagen và fibrin được tiết bởi tế bào cơ trơn mạch máu, gây nên xơ yếu và tổn thương dễ bị tổn thương hơn do mảng mảng xơ vữa vỡ. Chết theo chu trình của tế bào cơ trơn của mảng xơ vữa làm tổn thương càng yếu hơn. Các tiến trình nào tạo cơ hội cho mảng xơ vữa dễ vỡ hơn. Collagen tiếp xúc với mảng xơ vữa có thể kích hoạt hoạt động của tiểu cầu và yếu tố mô (tissue factor) bởi đại thực bào và tế bào cơ trơn kích hoạt dòng thác đông máu. Tiểu cầu có thể kết dính với các huyết khối nhỏ. Các cục máu đông có thể làm tắc mạch máu hoàn toàn, gây nên nhồi máu cơ tim. Phổ biến hơn, chỉ tắc nghẽn một phần, gây nên triệu chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc đau thắt ngực không ổn định. Cục máu đông tạo một hàng rào giữa mô và mạch máu và cho phép hồi phục mảng xơ vữa vỡ. Quá trình của sự nứt và tái hồi phục diễn ra dẫn đến tổn thương xơ vữa mạch máu càng phức tạp.

Tổn thương xơ vữa mạch máu tồn tại liên tục từ tổn thương giàu lipid dễ bị vỡ và tạo huyết khối cho đến mảng ổn định nghèo lipid, tổn thương giàu Collagen và fibrin. Tổn thương xơ vữa mạch máu trẻ hơn chỉ chiếm trong khoảng lớp áo trong, trong khi đó, tổn thương già hơn có thể lồi ra lòng mạch. Thực tế thì tổn thương thủ phạm dẫn đến nhồi máu cơ tim cấp không thông thường tại vị trí hẹp nhất, mà là vị trí xa với nó. [7]

KẾT LUẬN

Việc hiểu rõ được bản chất, cấu tạo và cơ chế hình thành cũng như mối liên quan giữa các thành phần mỡ máu trong cơ thể sẽ giúp cho việc nghiên cứu tìm ra thuốc điều trị cũng như sử dụng đúng thuốc tác động vào các cơ chế liên quan của các loại lipid trong cơ thể chúng ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. American Diabetes Association, "Standards of diabetes care", *Diabetes Care*, 38(Suppl 1), pp. S49-S57, 2015.
- [2]. Barros ANAB, "Association of Copper Status with Lipid Profile and Functional Status", *Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis*, doi: 10.1155/2018/5678698. eCollection 2018, 2018.
- [3]. Caroline Zeind, "Chapter 8: Dyslipidemias, Atherosclerosis, and Coronary Heart Disease", *Applied-Therapeutics the clinical use of drug*, pp. 335-336, 2018.
- [4]. R. H. Eckel, "Lifestyle management to reduce cardiovascular risk", *AHA/ACC Guideline*, doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1, 2013.
- [5]. T. Ivert, Jame S., "Cardiovascular events in patients under age fifty with early findings of elevated lipid and glucose levels", *The AMORIS study*, 13(8), pp. e0201972, 2018.
- [6]. C. M. Phillips, "Dietary Inflammatory Index and Biomarkers of Lipoprotein Metabolism", *Inflammation and Glucose Homeostasis in Adults*, 10(8), pp. pii: E1033. doi: 10.3390/nu10081033, 2018.
- [7]. N. J. Stone, "A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines", *ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults*, 63, pp. 2889-2934, 2013.

