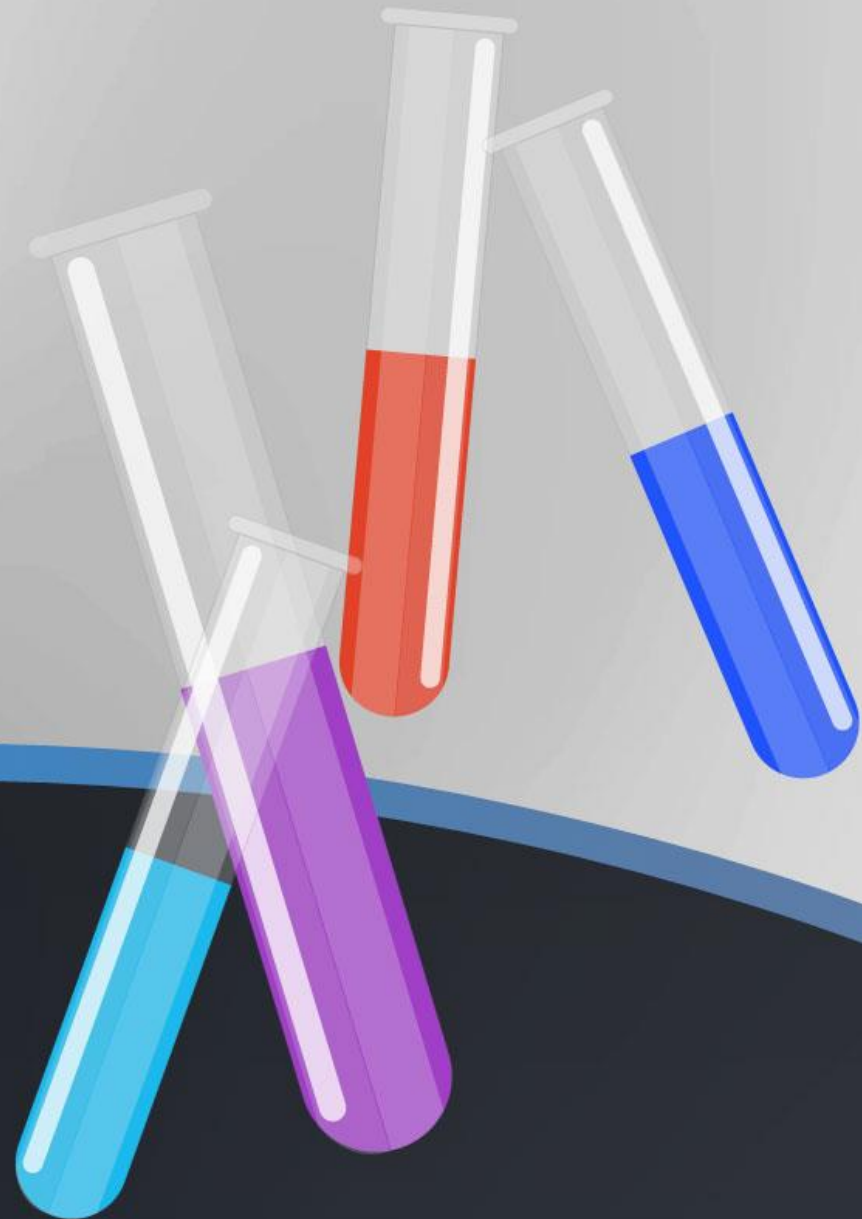


RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID VÀ XÉT NGHIỆM LIPID MÁU



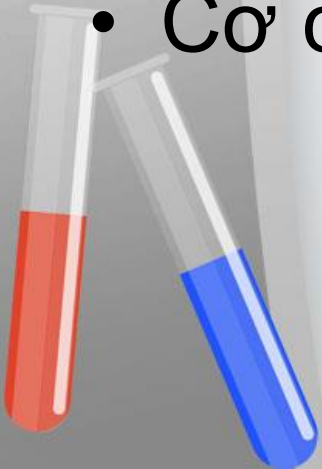
BS. NGUYỄN HƯNG THỊNH
BỘ MÔN HÓA SINH – SINH HỌC
PHÂN TỬ Y HỌC

MỤC TIÊU BÀI HỌC

- So sánh được các loại lipoprotein máu về cấu tạo, tính chất và chức năng trong quá trình chuyển hóa trong máu.
- Phân tích được chức năng các protein tham gia quá trình chuyển hóa lipoprotein trong máu
- Trình bày được các kiểu rối loạn lipoprotein trong máu
- Kể được tên và nêu được ý nghĩa các xét nghiệm lipid máu

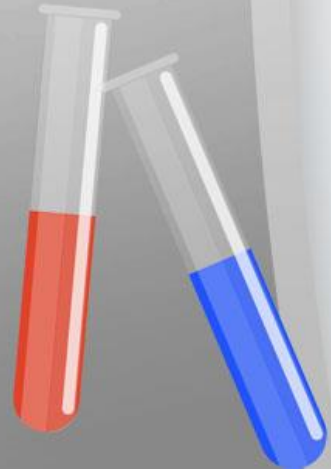
Dàn bài

- Nhắc lại về chuyển hóa lipid
- Cấu trúc và phân loại lipoprotein
- Chuyển hóa lipoprotein
- Các xét nghiệm lipid thường gặp trên lâm sàng
- Cơ chế bệnh lý rối loạn lipoprotein

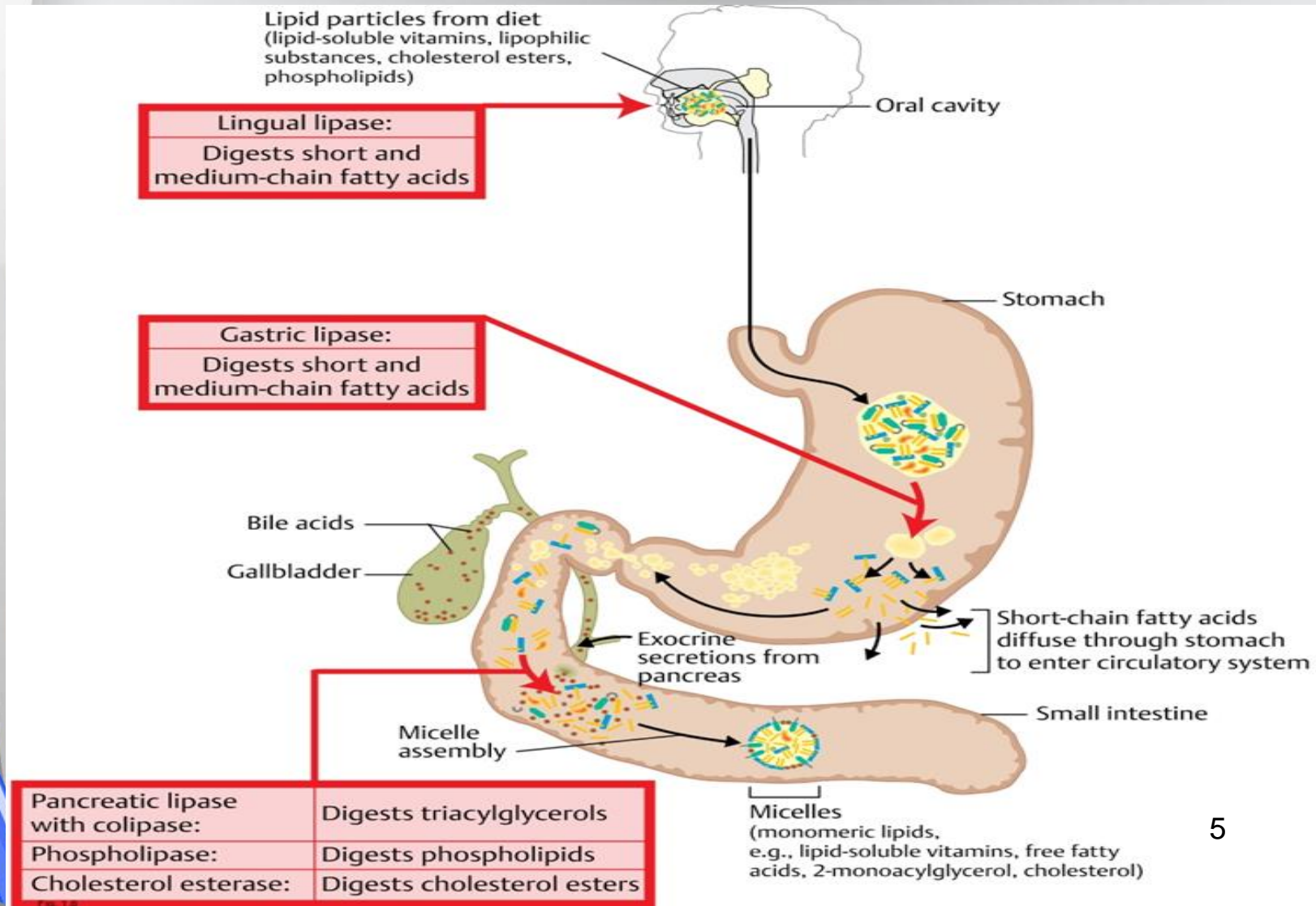


Nhớ lại về chuyển hóa lipid

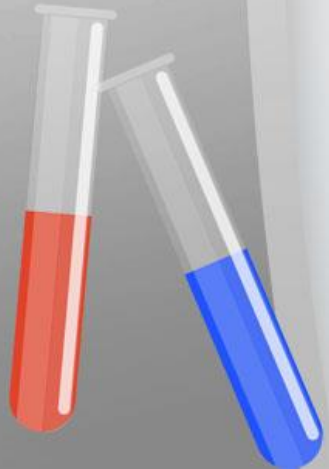
- Lipid hay còn gọi là chất béo có trong cơ thể chúng ta có từ 2 nguồn: nội sinh và ngoại sinh.
 - Ngoại sinh: thức ăn
 - Nội sinh: đa số do gan tổng hợp.



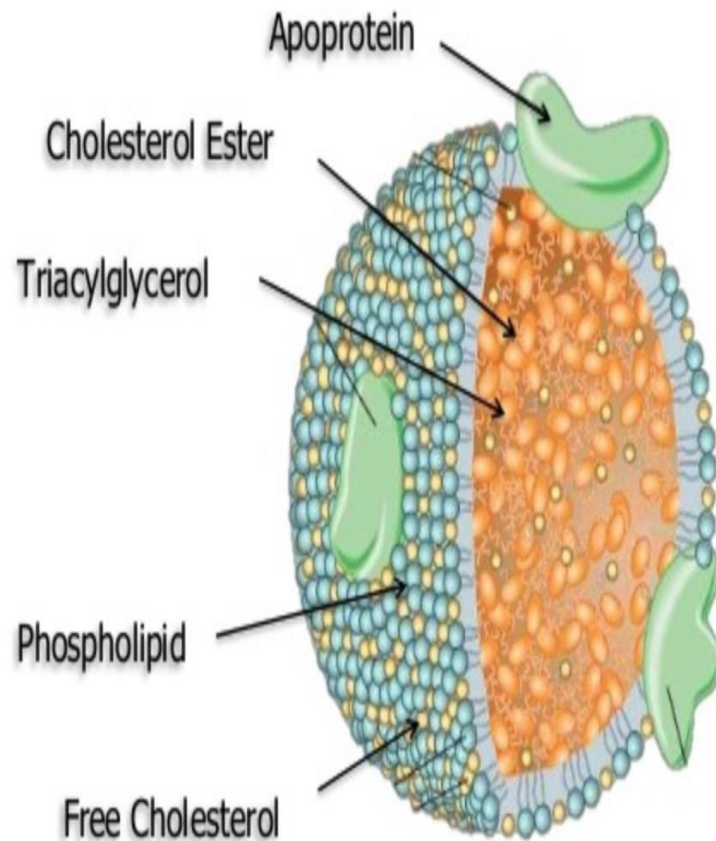
Quá trình tiêu hóa lipid



CẤU TRÚC VÀ PHÂN LOẠI LIPOPROTEIN



Lipoprotein

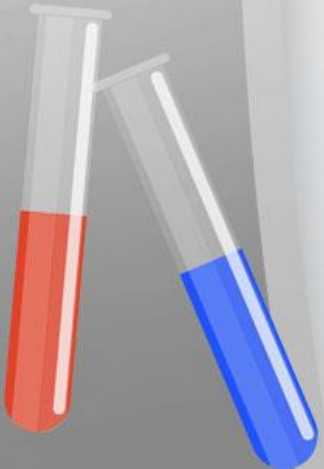


Structure of a Lipoprotein

- Là một loại cấu trúc được tạo thành từ **lipid và protein**.
- Giúp lipid có thể tuần hoàn trong huyết tương.

Phân loại lipoprotein (LP)

- Phân biệt và đặt tên dựa trên:
 - Tỷ trọng so với protein: bằng kỹ thuật siêu ly tâm.
 - Sự di chuyển của LP trong điện trường: bằng kỹ thuật điện di LP huyết tương.



Phân loại (tt)

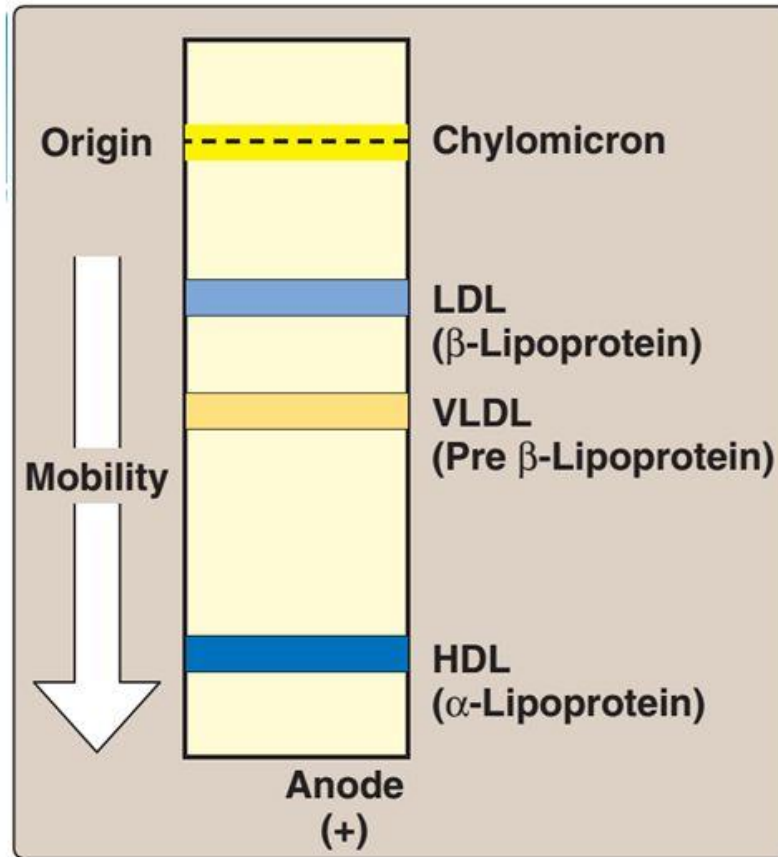
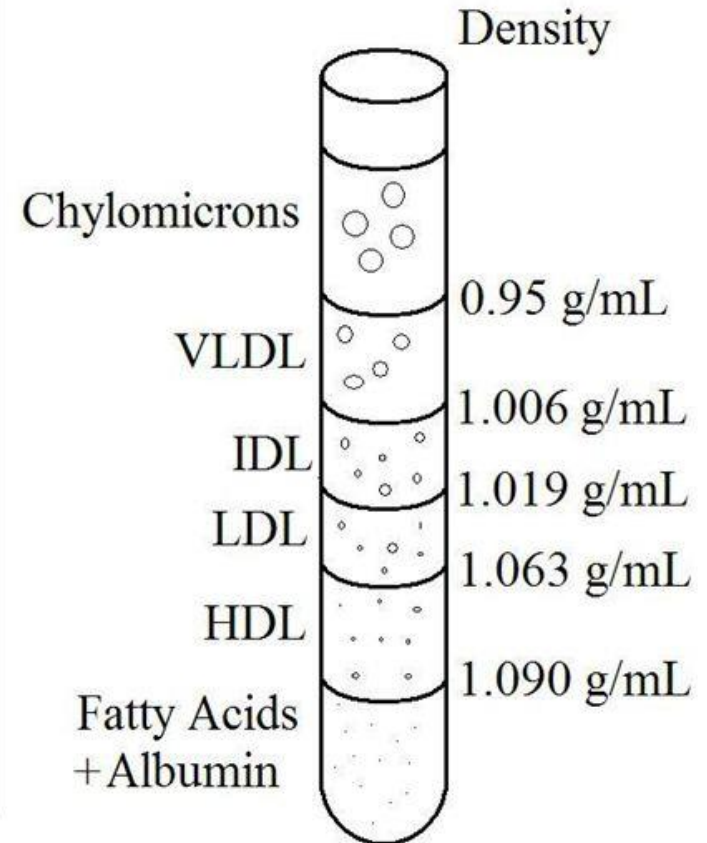


Figure 18.15 Electrophoretic mobility of plasma lipoproteins. The order of LDL and VLDL is reversed if ultracentrifugation is used as the separation technique.

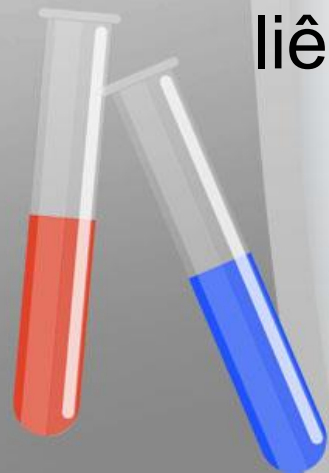


Gradient density centrifugation schematic showing the typical subclasses present

| Type LP | Electrophoretic Mobility | Density (g/mL) | Protein | Phospholipid | Cholesterol | TG |
|---------|-----------------------------|----------------|---------|--------------|-------------|-----|
| CM | CM | <1,006 | 2% | 9% | 4% | 85% |
| VLDL | Pre- β -LP | 0,95 -1,006 | 12% | 13% | 25% | 50% |
| IDL | β or Pre- β -LP | 1,006-1,020 | - | - | 35% | 35% |
| LDL | β -LP | 1,020-1,063 | 23% | 20% | 45% | 12% |
| HDL | α -LP | 1,063-1,210 | 55% | 24% | 17% | 4% |
| LP(a) | Pre- β -LP | 1,045-1,080 | 31% | 1% | 40% | 8% |

Apolipoprotein

- Thành phần protein trong lipoprotein được gọi là **Apolipoprotein**, có chức năng:
 - **Ổn định cấu trúc LP.**
 - Là “**phối tử**” đặc hiệu cho một số thụ thể hoặc protein vận chuyển trên bề mặt tế bào.
 - **Hoạt hóa hoặc ức chế các enzym** đặc hiệu liên quan đến chuyển hóa LP.

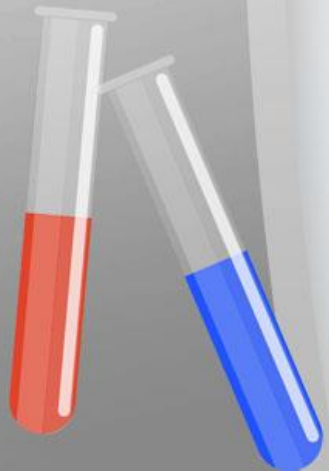


CHARACTERISTIC DIFFERENCE OF LIPOPROTEINS

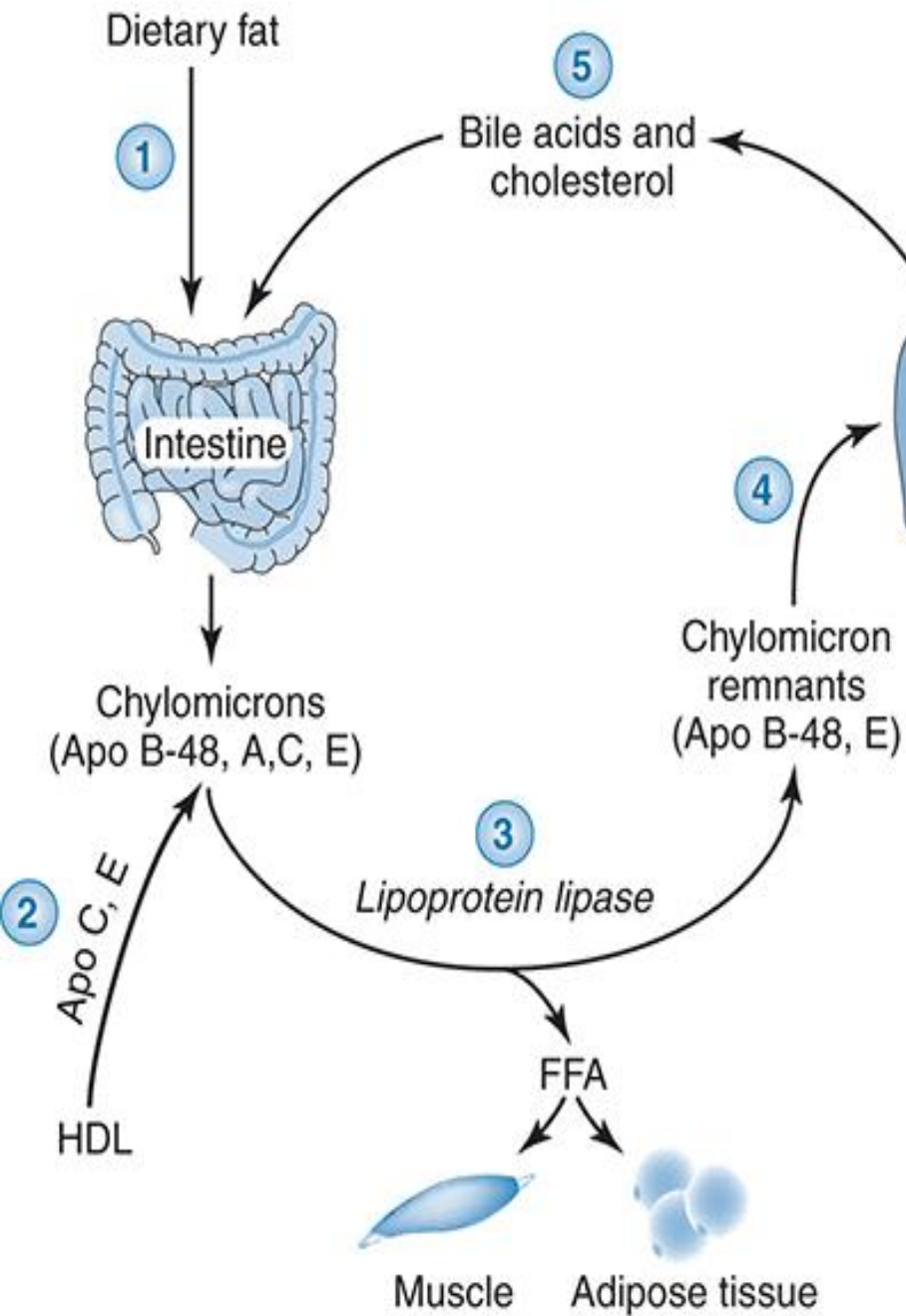
| Apo protein | Lipoprotein classes | Function |
|-------------|-------------------------|---|
| A-I | Chylomicrons, HDL | Activates LCAT |
| A-II | Chylomicrons, HDL | Inhibits LCAT, enhances hepatic lipase activity. |
| A-IV | Chylomicrons | Unknown function |
| B-100 | VLDL, IDL, HDL | Necessary for binding to cell receptors, LPLs. |
| B-48 | Chylomicrons | Necessary for binding to cell receptors, LPLs. |
| C-I | Chylomicrons, VLDL, HDL | Cofactor for LCAT |
| C-II | Chylomicrons, VLDL, HDL | Activates LPL |
| C-III | Chylomicrons, VLDL, HDL | Regulates LPL |
| D | HDL | Essential for LCAT activity and Cholesteryl ester transfer. |
| E | ALL | Binds to specific cell receptors. |

05-01-2016

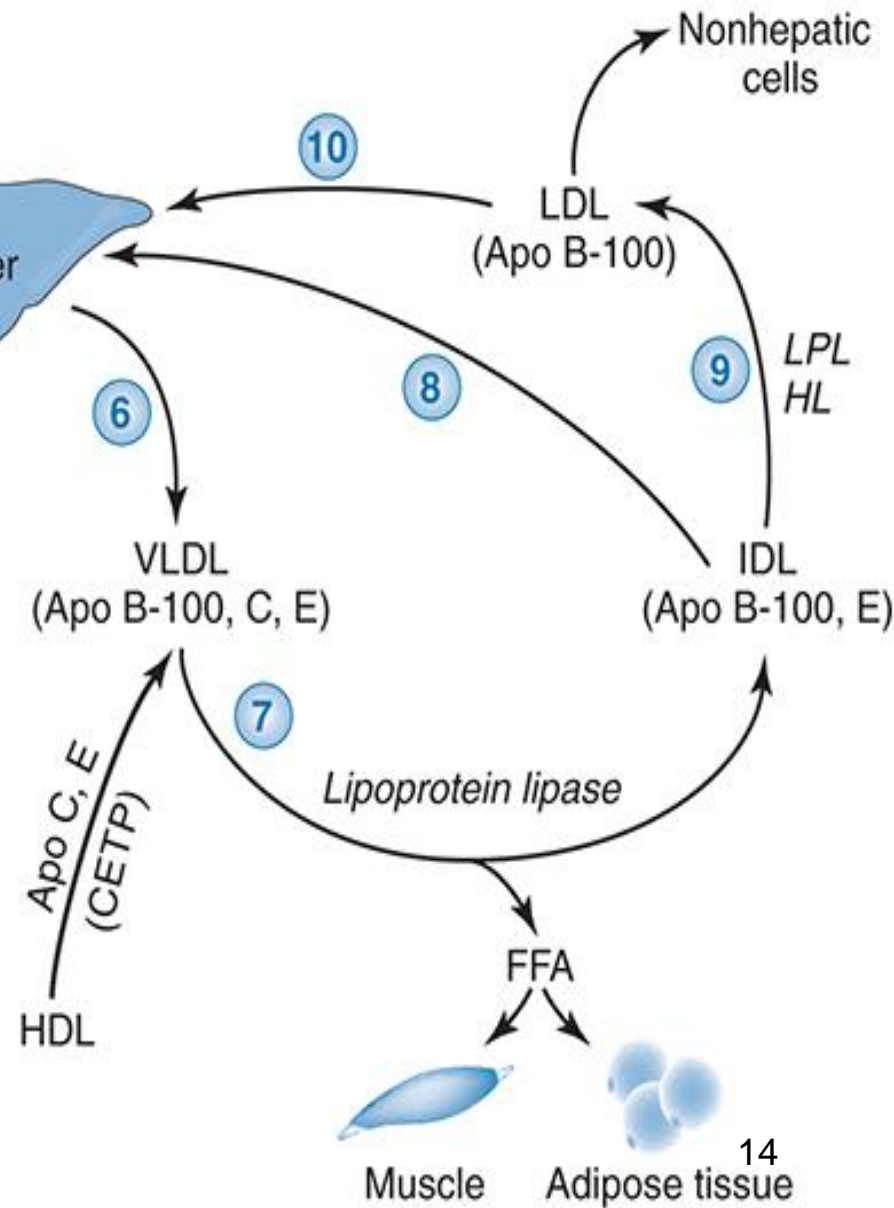
CHUYỂN HÓA LIPOPROTEIN



Exogenous Pathway



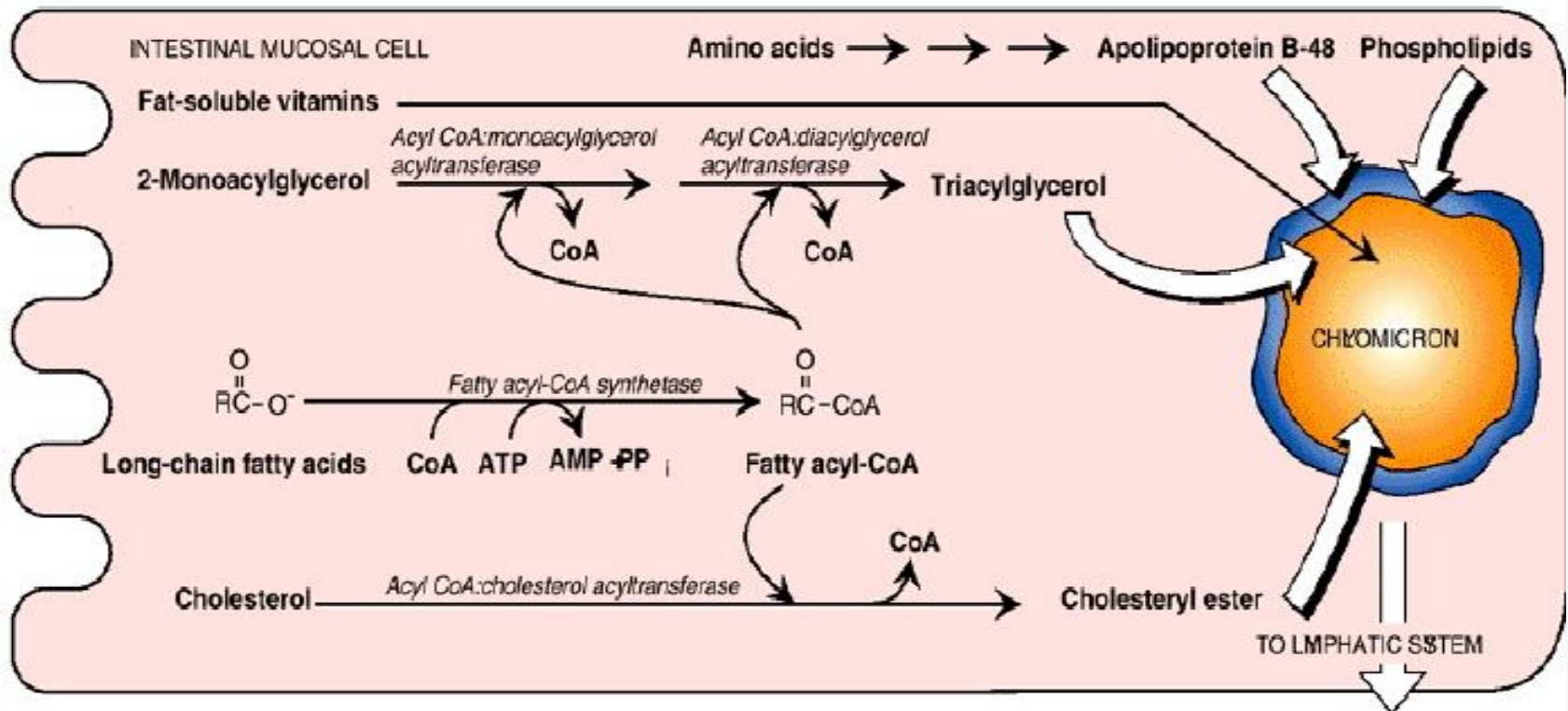
Endogenous Pathway

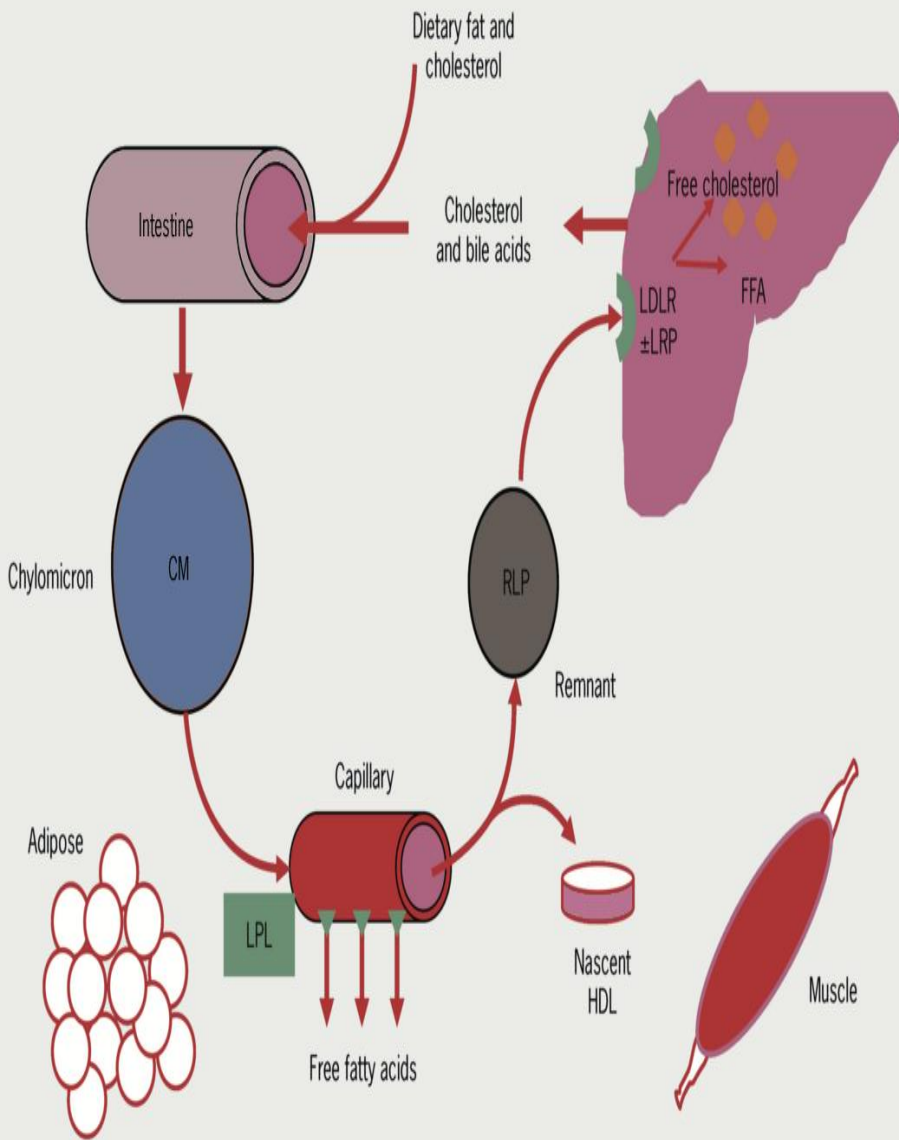


Con đường ngoại sinh

- Nhờ các enzym ly giải lipid do gan và tụy tiết ra, các đơn phân lipid sẽ được hấp thu vào niêm mạc ruột.
- Bên trong tế bào biểu mô ruột non, các acid béo tự do và 2-monoacylglycerol sẽ được kết hợp lại thành TG.
- Tế bào ruột non sẽ “**đóng gói**” TG, protein và phospholipid bên trong một loại LP là **Chylomicron (CM)**

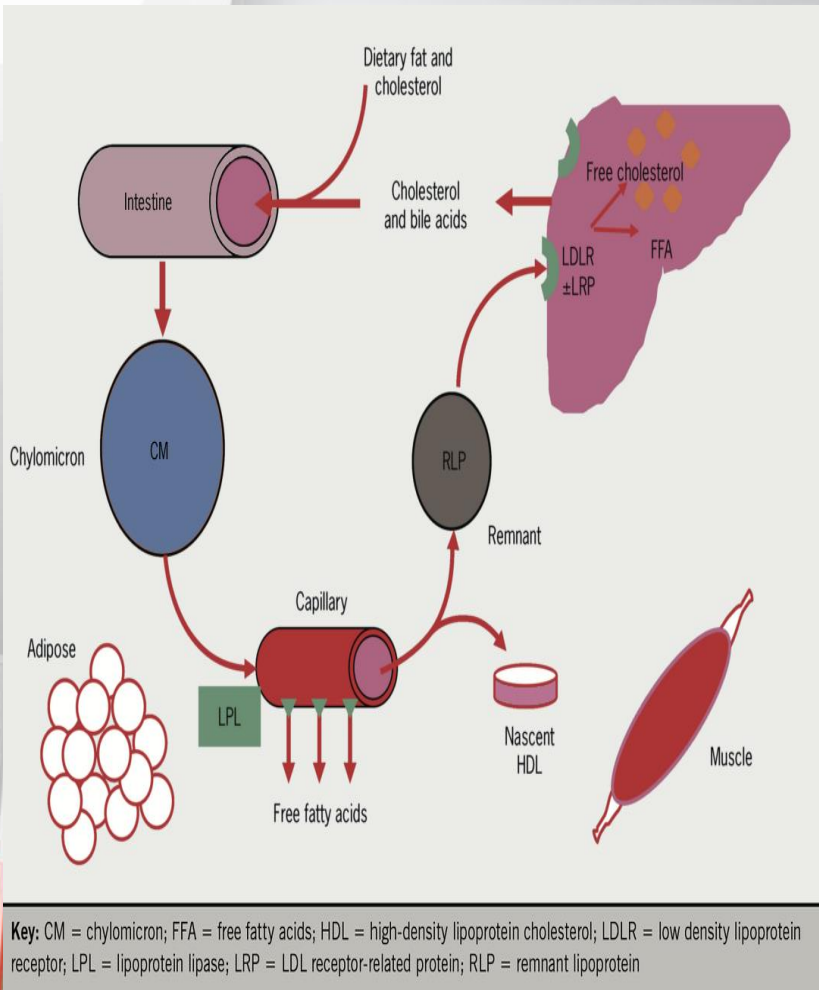
Sự hình thành CM





- CM sẽ di chuyển trong cơ thể đến các mô cần acid béo (mô mỡ, mô cơ, mô tim...)
- **ApoC-II** trên màng CM hoạt hóa lipoprotein lipase (LPL) giúp thủy phân TG thành FFA và glycerol.
- Phần còn lại, gọi là CM dư sẽ theo máu về gan thông qua **ApoE**.

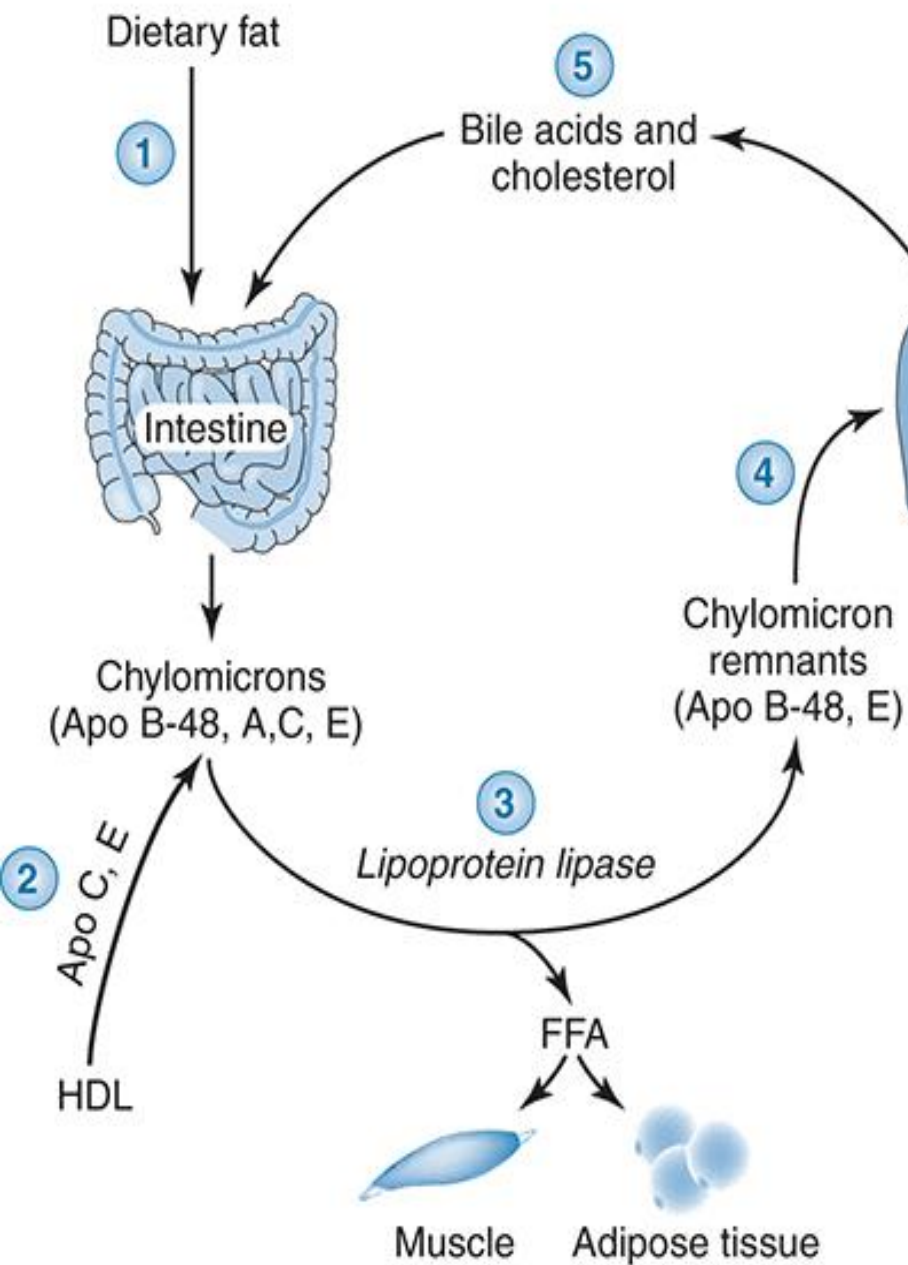
- Con đường ngoại sinh có thể hiểu là quá trình **CM vận chuyển lipid** có từ thức ăn từ ruột đến gan và một số mô ngoại biên.



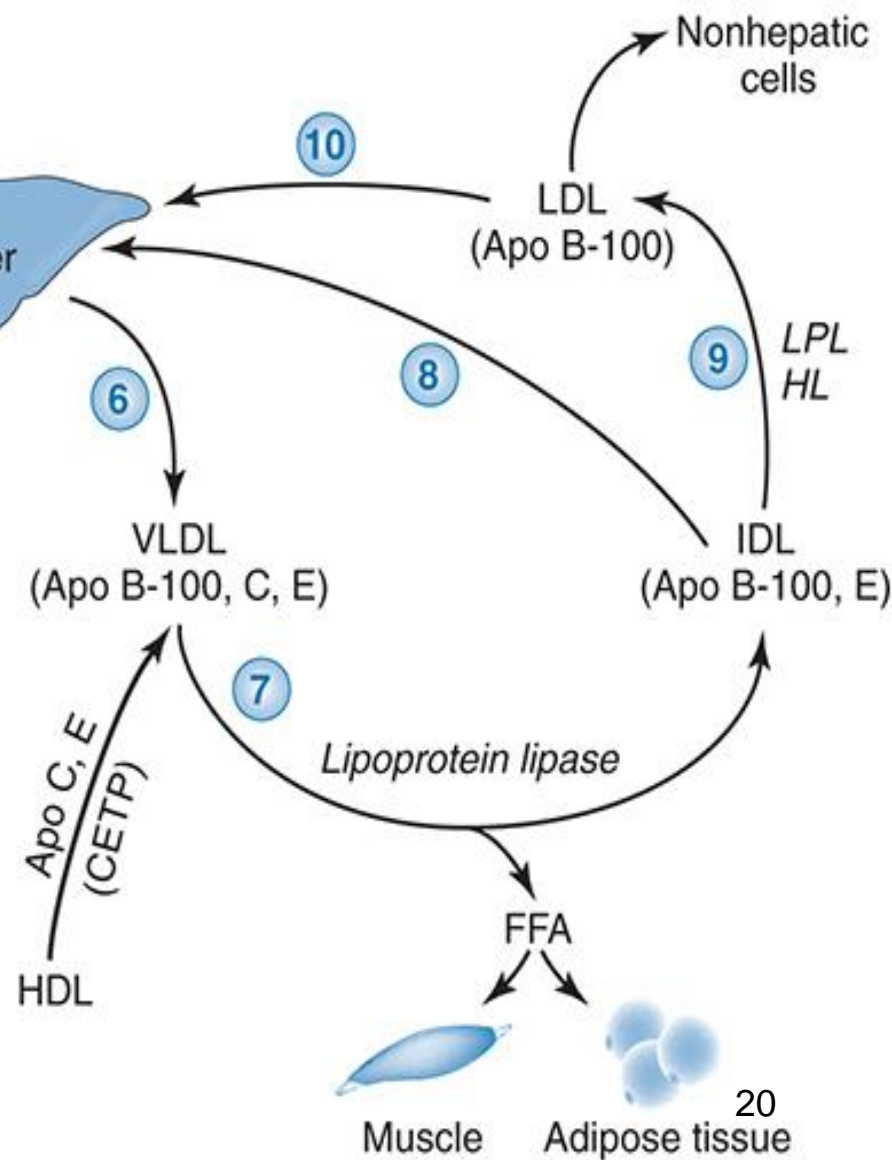
Con đường nội sinh

- Tại gan, sẽ tái sử dụng thành phần lipid và protein từ CM kết hợp với các lipid do gan tổng hợp, sau đó “đóng gói” dưới dạng **lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL)**.
- VLDL sẽ có vai trò **vận chuyển lipid nội sinh từ gan đến các mô ngoại biên**, chuyển thành IDL rồi LDL. (Thông qua hoạt động của **ApoC-II**).
- Sau đó phần lớn IDL và LDL sẽ được tái hấp thu trở về gan thông qua ApoE.

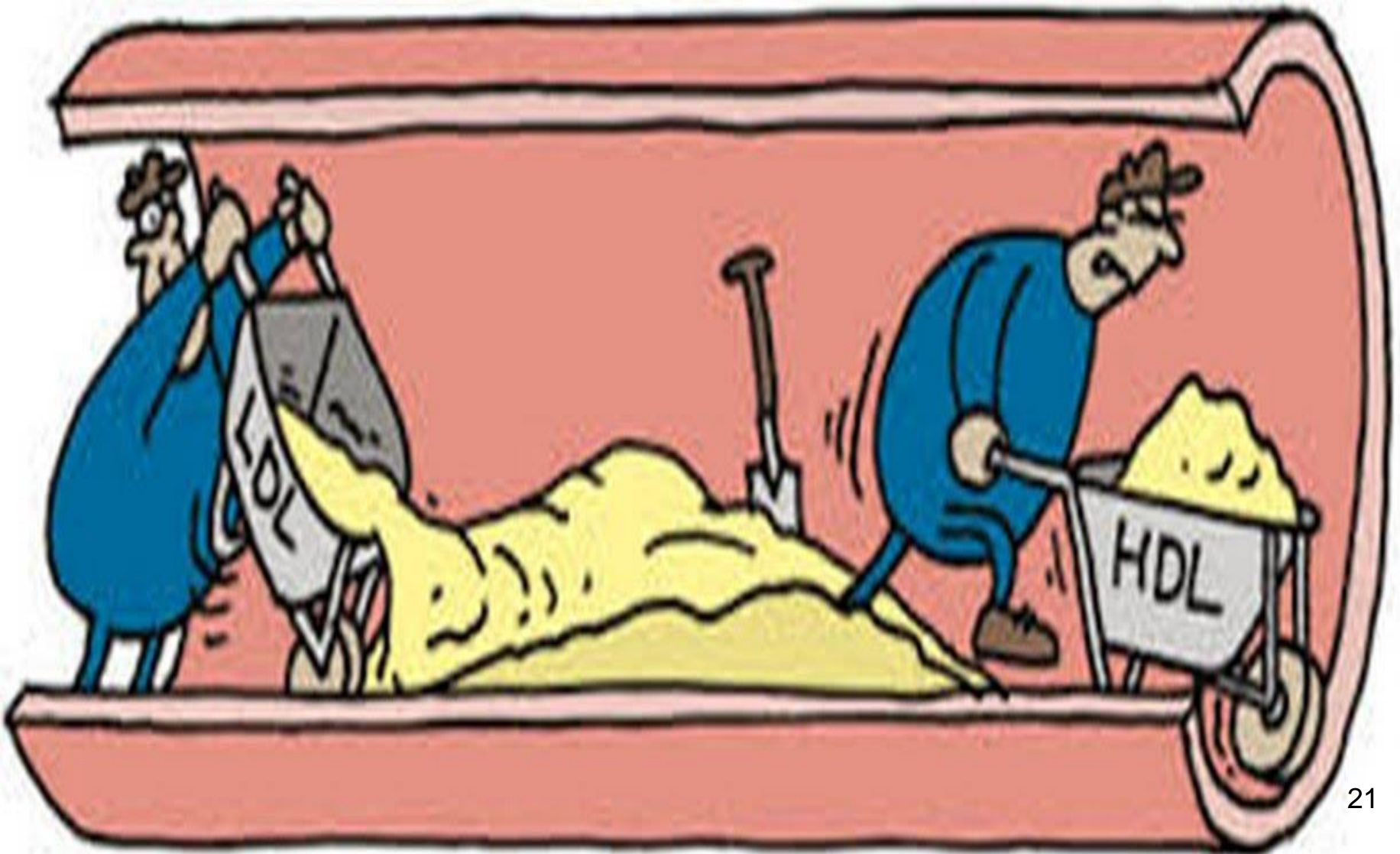
Exogenous Pathway



Endogenous Pathway



Cholesterol tốt >< Cholesterol xấu



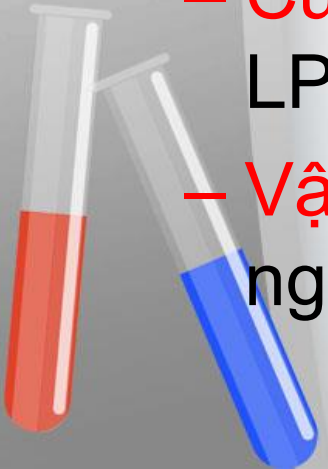
Tekening: Auke Harrenb

LDL – Cholesterol xấu

- Khi việc **giải phóng quá mức TG** từ VLDL sẽ chuyển VLDL dư (hoặc IDL) thành LDL.
- LDL rất giàu Cholesterol và Cholesterol este (CE), với apoprotein chính là **ApoB-100**.
- LDL vận chuyển Cholesterol đến các **mô ngoài gan** thông qua thụ thể màng nhận diện bởi ApoB-100 => tác nhân gây bệnh mạch vành

HDL – Cholesterol tốt

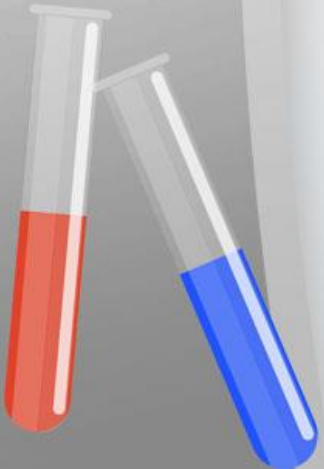
- HDL được hình thành **tại gan** và một ít ở ruột non.
- HDL mới hình thành **chủ yếu là protein**, rất ít cholesterol và hầu như không có CE.
- HDL có **2** vai trò chính:
 - **Cung cấp các apoLP**, giúp trưởng thành các LP.
 - **Vận chuyển ngược cholesterol thừa** từ mô ngoại biên về gan.



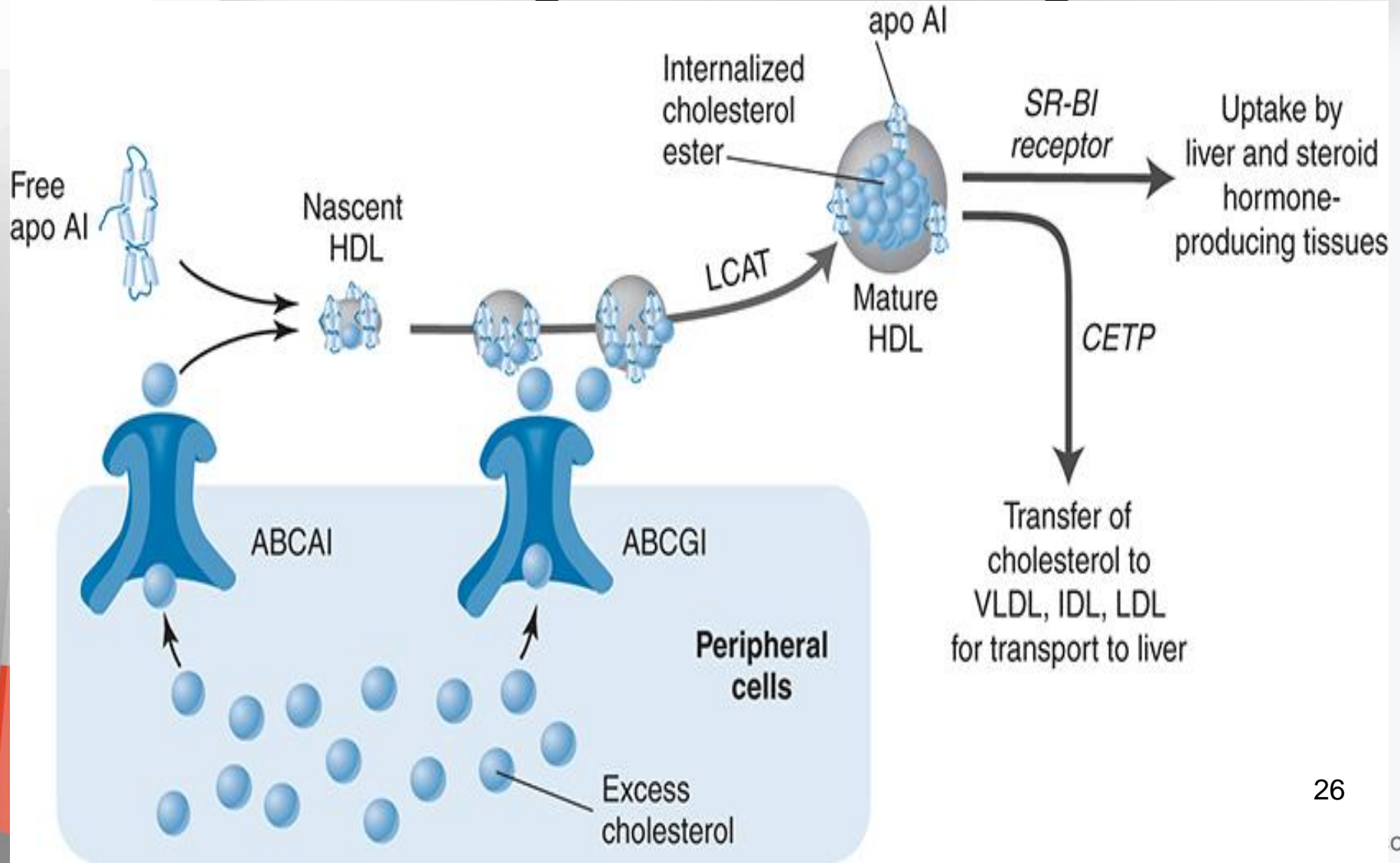
- Apo D trên bề mặt HDL hoạt hóa LCAT (lecithin-cholesteryl acyl transferase), sẽ chuyển phần cholesterol và phosphatidylcholine của CM và VLDL dư thành CE chứa trong HDL. (Quá trình này gọi là trưởng thành dần HDL).
- Sau đó, HDL đầy CE sẽ được vận chuyển về gan.



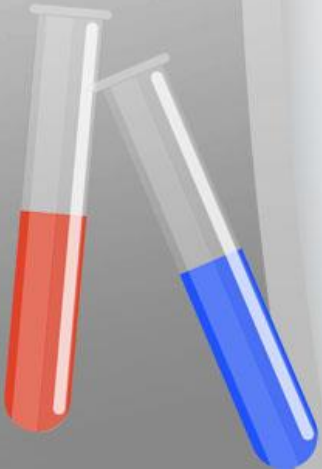
- HDL trưởng thành về gan có 2 số phận:
 - Nhập bào hoàn toàn
 - Chỉ nhận phần cholesterol và lipid khác, đồng thời trả lại HDL khuyết tiếp tục quay trở lại tuần hoàn.



Vận chuyển ngược cholesterol từ mô ngoại biên về gan

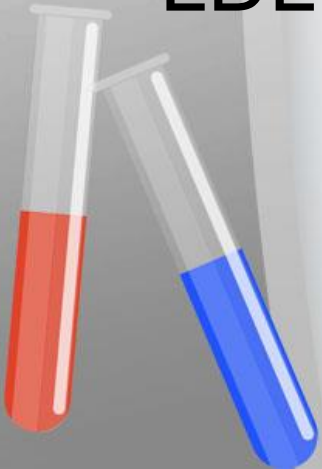


- Con đường vận chuyển ngược của HDL:
 - Thứ nhất, **apoE trên HDL “mới sinh”** sẽ tương tác **thụ thể Scavenger B1 (SRB1)**.
 - Thứ hai, **ApoA-I trong HDL “khuyết”** tương tác với **protein vận chuyển tích cực ABC-A1**.



Tóm tắt quá trình chuyển hóa lipoprotein

- CM vận chuyển lipid ngoại sinh từ ruột đến gan và các mô ngoại biên.
- Gan tổng hợp VLDL có vai trò vận chuyển lipid nội sinh đến mô ngoại biên, chuyển thành IDL và LDL.
- LDL xấu >< HDL tốt.



Các protein liên quan đến chuyển hóa LP

- Một số **enzyme** liên quan đến sự chuyển dạng qua lại của lipid và LP khi di chuyển trong máu: LPL, HL, LCAT, CETP....
- Các **ApoLP**
- Các **thụ thể** trên bề mặt tế bào (vd LDL-R, apoB-R, SR-B1)
- Các **transporter** trên bề mặt tế bào (vd ABC A1 transporter trên bề mặt đại thực bào)
- Một số **protein điều hòa** khác (Vd PCSK9)



TABLE 17-6

Enzymes and Other Proteins Important for Lipoprotein Metabolism

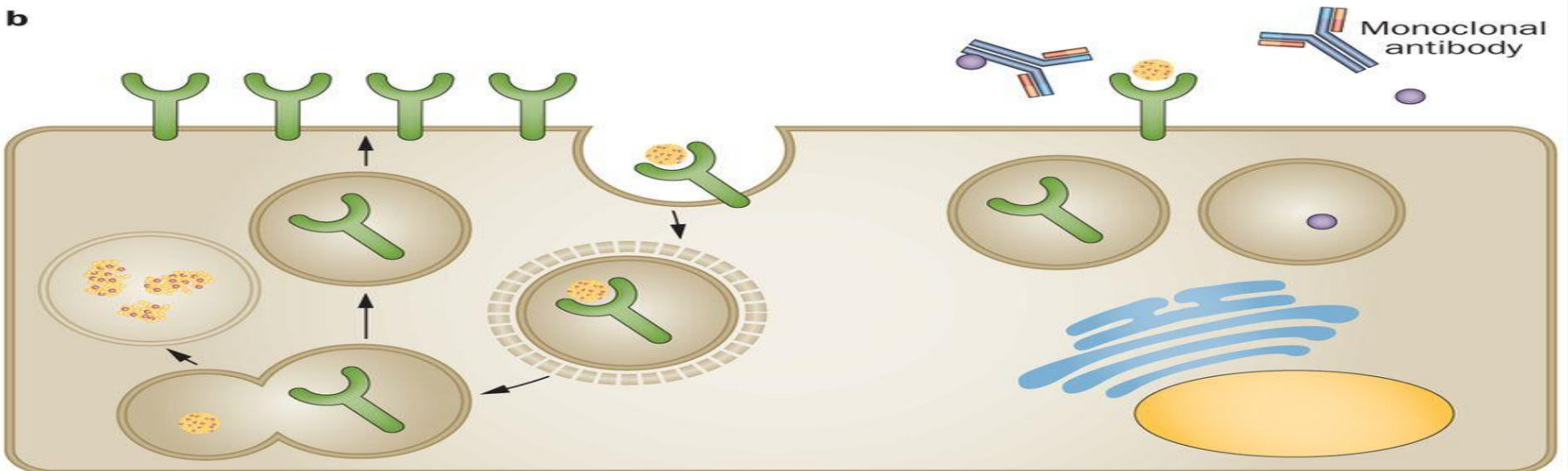
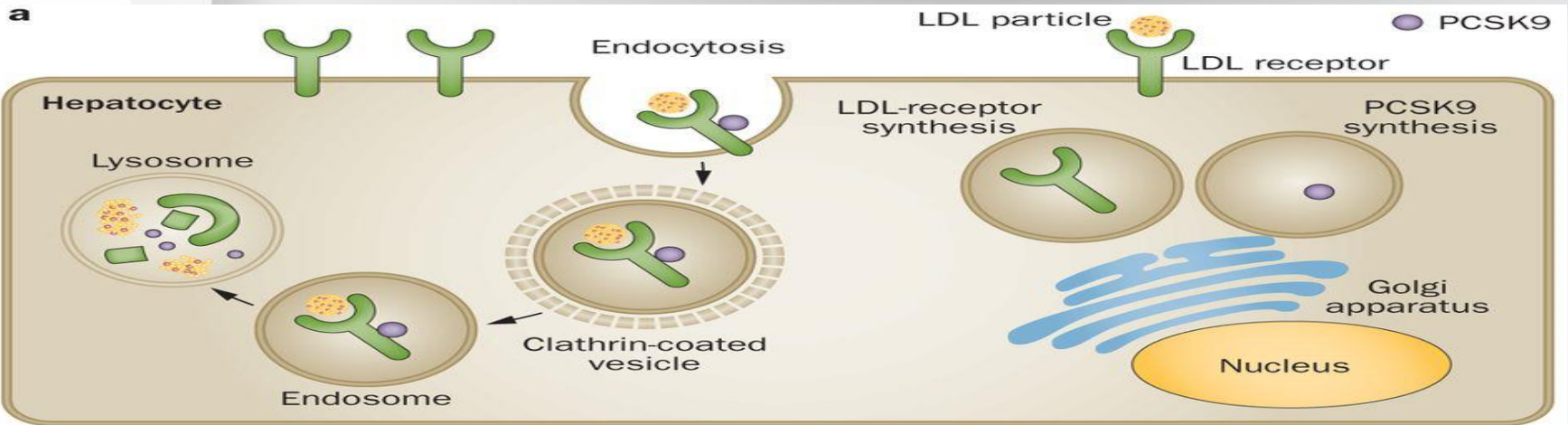
| Enzyme | Gene location | Function | Deficiency | Tissue expression |
|--------|---------------|---|---|--|
| ABCG5 | 2p21 | Forms heterodimers with ABCG8 to pump out plant sterols back into the intestinal lumen | Increased plant sterol levels in plasma that can disrupt cell membranes and cause sitosterolemia; influences cholesterol levels in plasma | Tissue expression in liver, colon, and intestines |
| ABCG8 | 2p21 | Forms heterodimers with ABCG5 to pump out plant sterols back into intestinal lumen; also associated with cholesterol and sterol excretion in bile | Increased plant sterol levels in plasma that can disrupt cell membranes and cause sitosterolemia; influences cholesterol levels in plasma | Tissue expression in the liver, intestines, and gallbladder |
| ABCA1 | 9q22-31 | Efflux of cholesterol from peripheral cells into HDL | Tangier disease, with very low HDL and accumulation of lipids in peripheral cells | Many cell types, prominently in the liver, testis, and adrenal |
| CETP | 16q21 | Transfers CE, PL, and TG among lipoproteins, esp. the transfer of CE from HDL to apoB-100-containing lipoproteins in exchange for TG | Deficiency results in large cholesterol-laden HDL | Produced in liver and circulates with HDL |
| EL | 18q21.1 | Hydrolysis of PL and TG in lipoproteins, esp. PL in HDL. Homologous to LPL and EL and pancreatic lipase | Increased levels of HDL ₂ and large buoyant LDL. Overexpression in mice, decreased TC, PL, and HDL-C | Expressed in many tissues, including liver. Synthesized by endothelium |
| HL | 15q22-23 | Hydrolysis of TG and PL, esp. from HDL ₂ , and may be necessary for HDL metabolism. Also active on lipids in VLDL remnants and IDL. Not very active on newly released VLDL or CM | Increased TC, TG, and HDL-C in deficiency | Associates with nonparenchymal liver cells |
| LCAT | 16q22.1 | Catalyzes the esterification of cholesterol, esp. in HDL, by promoting transfer of fatty acids from lecithin to cholesterol. Enables HDL to accumulate cholesterol as CE. Activated by apoA-I | Deficiency results in decreased HDL. | Produced in liver and circulates with HDL |

TABLE 17-6

Enzymes and Other Proteins Important for Lipoprotein Metabolism

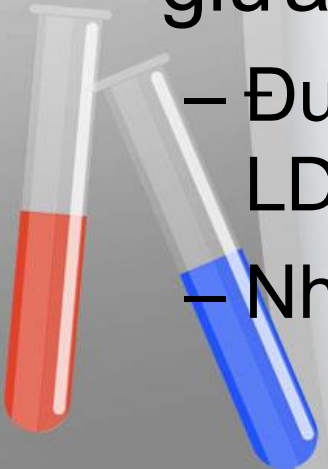
| Enzyme | Gene location | Function | Deficiency | Tissue expression |
|--------|---------------|--|--|--|
| LPL | 8q22 | Hydrolysis of TG in lipoproteins (esp. VLDL and CM), releasing free fatty acids and glycerol to tissues. ApoC-II are essential cofactors. | Large CM and VLDL with very high TG levels | Present on surface of capillary endothelial cells in adipose tissue and skeletal and heart muscle, but not produced by endothelial cells |
| LDLR | 19p13.2 | Binds apoE and apoB-100 and mediates endocytosis of lipoproteins, mostly LDL, but also VLDL, IDL, and CM remnants | Familial hypercholesterolemia results primarily in elevated LDL | Expressed on most cell types, but hepatic receptors clear 70% of LDL |
| MTP | 4q24 | Lipidates and regulates secretion of ApoB particles from the liver and intestines | Deficiency of MTP function leads to abetalipoproteinemia where ApoB lipoproteins are virtually undetectable in plasma. | Expression is seen in liver, intestines, heart, kidney, and eye. |
| PLTP | 20q12 | Transfer of PL to and from HDL. Important for HDL growth and remodeling | Deficiency in mice results in low HDL. | Expressed on many cell types |
| PCSK9 | 1p32.3 | Influences the number of LDLRs expressed on cell surface | Depending on mutation—either gain of function or loss of function—the presence of PCSK9 affects availability of LDLR on cell surface and, consequently, the levels of LDL in plasma; gain of function leads to more LDL in plasma; loss of function associates with increased LDLR expression and thus less LDL in plasma. | Secreted protein by the liver cells; expressed in pancreatic islet beta cells and neuronal cells |
| SR-B1 | 12q24.31 | Binds HDL on cell surface. Plays a role in selective uptake of CE from HDL in liver and steroidogenic tissues. May also enable macrophages to bind oxidized LDL | Accumulation of large CE-rich HDL, and accelerated atherosclerosis in mice | Macrophage, adrenal, liver and testis |

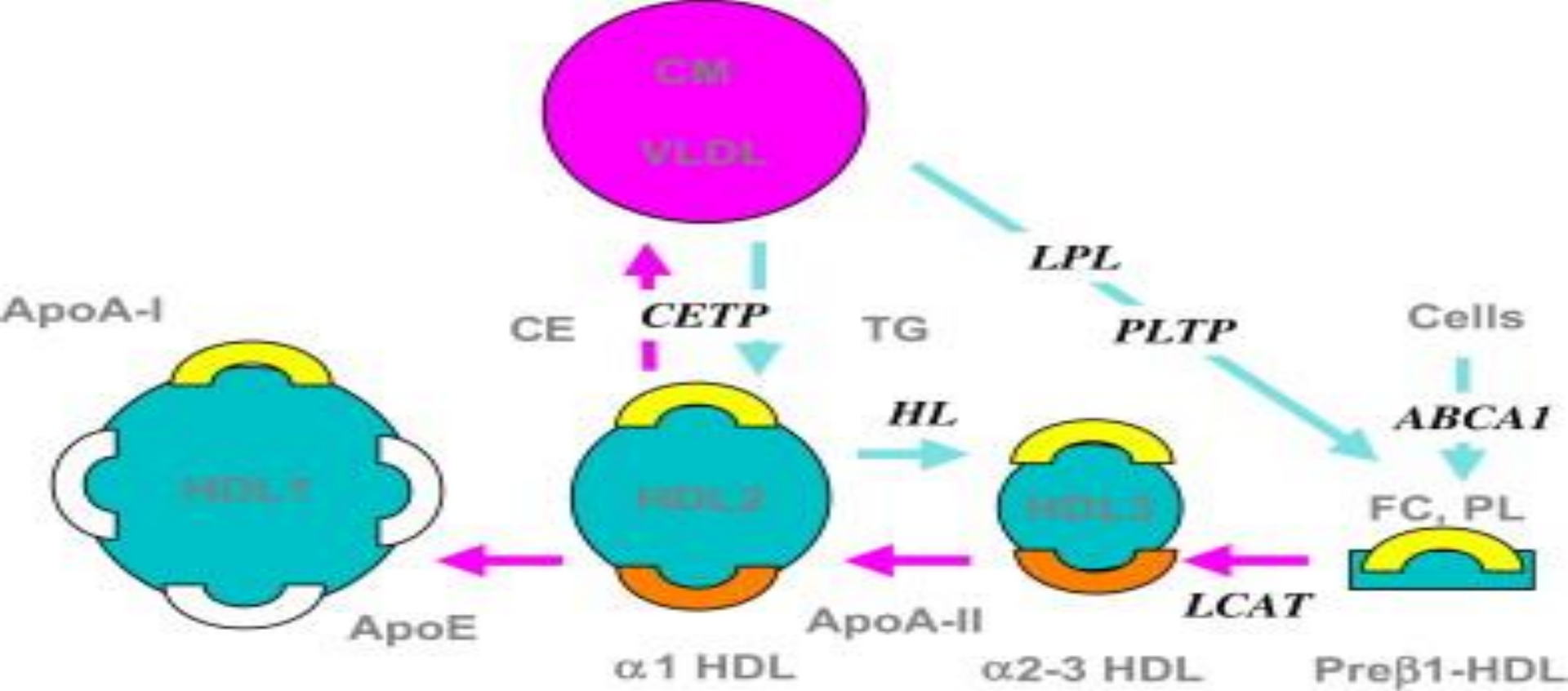
PCSK9 monoclonal antibodies



CETP và chuyển hóa LP

- CETP (cholesteryl ester transfer protein) được tổng hợp bởi gan.
- CETP nhận diện bởi **ApoF** trên bề mặt VLDL, LDL và HDL.
- CETP có chức năng chuyển đổi TG và CE giữa các LP:
 - Đưa TG từ LP giàu TG (VLDL) sang HDL và LDL.
 - Nhận lại CE



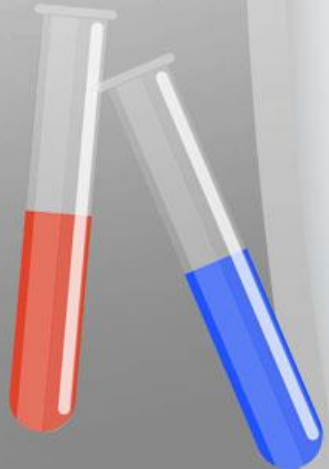


VLDL mất bớt TG nhận thêm CE sẽ thành IDL và LDL.

LDL và HDL mất CE và nhận thêm TG sẽ thành các phân tử bị tác động mạnh bởi 2 enzym **LPL** và **HL** (enzym thủy phân TG). Từ đó hình thành LDL và HDL nhỏ và đậm đặc.

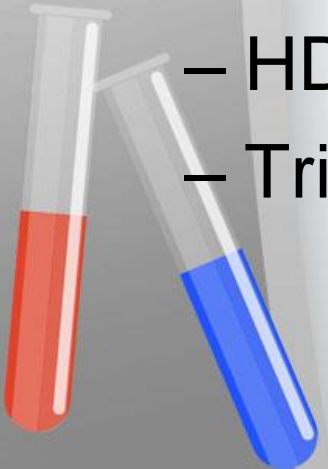
- LDL nhỏ + đậm đặc dễ dàng **chui vào khoảng hở** giữa các tế bào nội mô mạch máu
 - ⇒ Tạo tiền đề hình thành **lỗ xơ vữa** mạch máu
- HDL nhỏ + đậm đặc sẽ **dễ bị phân ly apoA1**
 - ⇒ **Không còn chức năng thu hồi CE về gan**
 - ⇒ ApoA1 nhanh chóng bị đào thải bởi thận

XÉT NGHIỆM LIPID MÁU CƠ BẢN



Xét nghiệm lipid máu cơ bản trên lâm sàng

- Theo khuyến cáo của ATP III của chương trình giáo dục quốc gia Hoa Kỳ năm 2002, xét nghiệm định lượng lipid máu cơ bản gồm 4 thông số:
 - Cholesterol toàn phần (TC)
 - LDL-cholesterol
 - HDL-cholesterol
 - Triglycerid (TG)

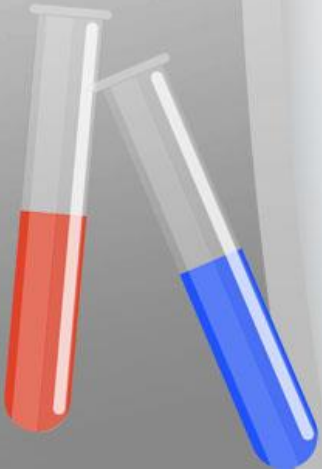


ATP III Classification of Cholesterol Concentrations

| Lipoprotein | Concentration (mg/dL) | Interpretation |
|-------------|-----------------------|--------------------|
| TC | < 200 | Desirable |
| | 200-239 | Borderline high |
| | ≥240 | High |
| LDL-c | <100 | Optimal |
| | 100-129 | Near/above optimal |
| | 130-159 | Borderline high |
| | 160-189 | High |
| | ≥190 | Very high |
| HDL-c | <40 | Low |
| | ≥60 | High |
| TG | <150 | Normal |
| | 150-199 | Borderline high |
| | 200-499 | High |
| | ≥500 | Very high |

Nồng độ TC trong huyết tương

- Dao động tương đối rộng 140-200 mg/dL và tăng dần theo tuổi.
- Nồng độ cholesterol trong máu ít bị ảnh hưởng tức thời bởi chế độ ăn giàu lipid và carbohydrat như nồng độ TG.



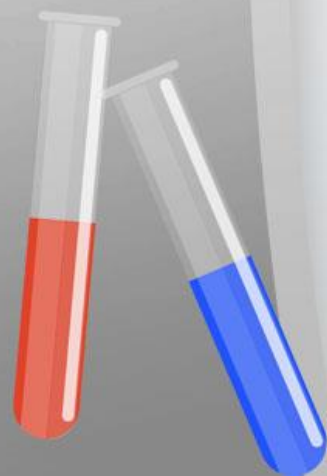
Nồng độ TG huyết tương

- TG **tăng lên** sau bữa ăn nhiều mỡ, uống rượu, dùng thuốc ngừa thai, thời kỳ có thai và sau mãn kinh.
- Xét nghiệm định lượng TG máu **rất nhạy cảm với hàm lượng TG trong thức ăn.**
- Yêu cầu trước khi xét nghiệm: nhịn đói từ **8-12 giờ** trước khi lấy máu xét nghiệm; không ăn thức ăn giàu chất béo vào những ngày trước khi xét nghiệm.

Nồng độ LDL-c huyết tương

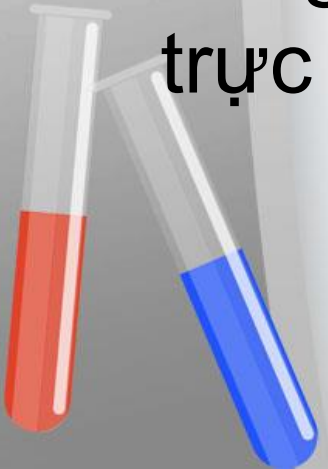
- Nồng độ tiêu chuẩn của LDL-c máu thay đổi theo các yếu tố nguy cơ.

| Phân Tầng Nguy Cơ | Nồng độ LDL, mmol/L (mg/dL) | | |
|--|-------------------------------------|-------------------|-------------|
| | Mục tiêu | Thay đổi lối sống | Dùng thuốc |
| <i>Rất cao</i> HC vành cấp, bệnh tim kèm ĐTĐ hoặc nhiều nguy cơ | <1.8 (<70) | ≥1.8 (≥70) | ≥1.8 (≥70) |
| <i>Cao</i> Bệnh tim hoặc nguy cơ tương đương (> 20% trong 10 năm) | <2.6 (<100) [tối ưu: <1.8 (<70)] | ≥2.6 (≥100) | ≥2.6 (≥100) |
| LDL < 2.6 (<100) | <1.8 (<70) | | |
| <i>TB cao</i> 2+ yếu tố nguy cơ (nguy cơ 10–20% trong 10 năm) | <2.6 (<100) | ≥3.4 (≥130) | ≥3.4 (≥130) |
| <i>Trung bình</i> 2+ yếu tố (nguy cơ < 10%) | <3.4 (<130) | ≥3.4 (≥130) | ≥4.1 (≥160) |
| <i>Thấp</i> 0–1 yếu tố | <4.1 (<160) | ≥4.1 (≥160) | ≥4.9 (≥190) |



Kỹ thuật xét nghiệm LDL-c trong máu

- Định lượng LDL-c có 2 kỹ thuật định lượng trực tiếp: kỹ thuật siêu ly tâm (tiêu chuẩn vàng) và kỹ thuật đo quang theo nguyên lý enzym.
- Cả 2 kỹ thuật đều có những điểm hạn chế riêng, vì thế nên ít được áp dụng cách đo trực tiếp để định lượng LDL-c.

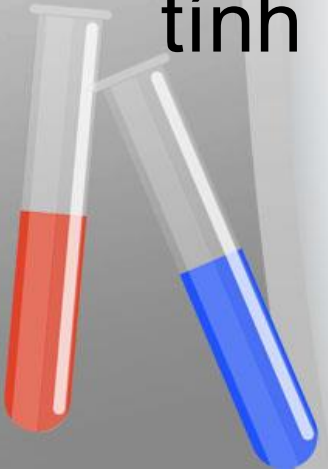


Định lượng gián tiếp

- Công thức Friedewald:

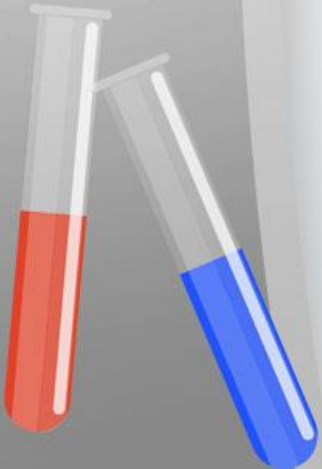
$$LDL\ cholesterol = Total\ cholesterol - \left[HDL\ cholesterol + \left(\frac{Triglycerides}{5} \right) \right]$$

- Trong đó, TG/5 được chấp nhận là ước tính nồng độ VLDL-c.

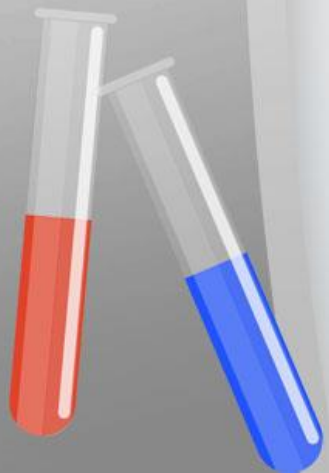


Điểm hạn chế của định lượng gián tiếp

- Kết quả suy ra từ công thức sẽ không chính xác nếu:
 - Mẫu huyết thanh hiện diện nhiều CM
 - Tăng LP típ 3
 - TG \geq 400 mg/dl (4.5 mmol/l)

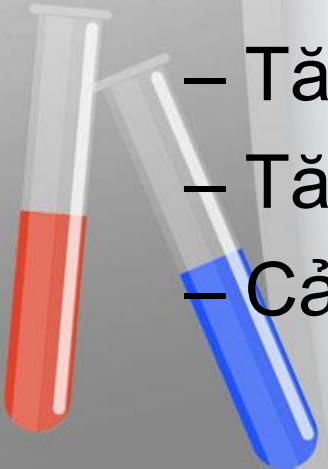


RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID MÁU



Rối loạn chuyển hóa lipid máu

- RLCH lipid máu là những tình trạng bất thường chuyển hóa lipid trong cơ thể, thường biểu hiện là **nồng độ bất thường** của các loại lipid trong máu.
- Tăng lipid máu trên thực hành lâm sàng thường do:
 - Tăng TG đơn thuần
 - Tăng Cholesterol
 - Cả hai

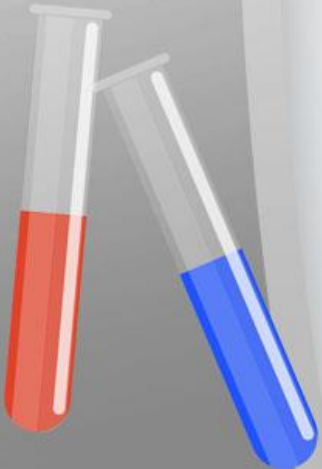


Phân loại RLCH lipid theo xét nghiệm

- Các típ Fredrickson không tương ứng với nguyên nhân gây RLCH lipid, nên ít có tính hữu dụng cao trên thực hành lâm sàng.

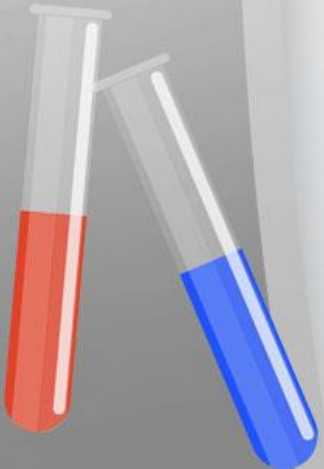
| Thành phần | Típ rối loạn lipid máu | | | | | |
|-------------|------------------------|----------|--------------------|-------|-----------|-------------------------|
| | I | IIa | IIb | III | IV | V |
| Cholesterol | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | BT/↑ | ↑ |
| Triglycerid | ↑↑↑ | BT | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Lipoprotein | ↑ Chylomicron | ↑ LDL | ↑ LDL ↑ VLDL | ↑ IDL | ↑ VLDL | ↑ VLDL ↑ Chylomicron |

BT: Bình thường; ↑: tăng nhẹ; ↑↑: tăng vừa; ↑↑↑: tăng nhiều



Phân loại RLCH lipid máu theo cơ chế bệnh

- RLCH lipid có thể được phân chia thành:
 - Nguyên phát: do yếu tố di truyền
 - Thứ phát: lối sống và các yếu tố khác đi kèm.

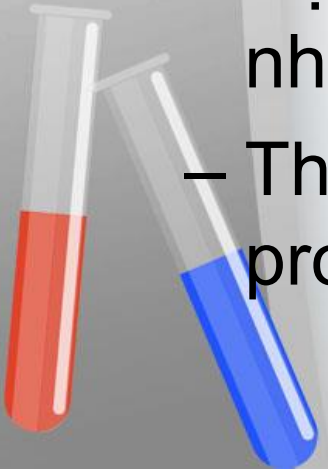


Nguyên phát

| Disorder | Genetic defect/ Mechanism |
|----------------------------------|---|
| Familial hypercholesterolemia | LDL receptor defect. Diminished LDL clearance. |
| Familial defective apo B-100 | Apo B(LDL receptor-binding region defect). Diminished LDL clearance. |
| PCSK9 gain of function mutations | Increased degradation of LDL receptors. |
| Polygenic hypercholesterolemia | Unknown, possibly multiple defects and mechanism. |
| LPL deficiency | Endothelial LPL defect. Diminished CM clearance |

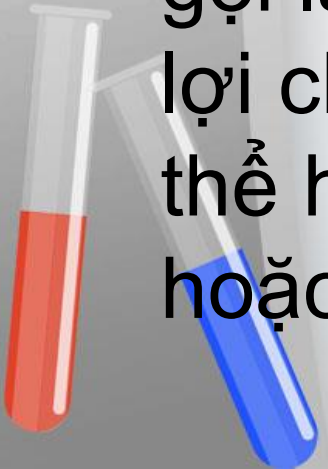
Thứ phát

- Nguyên nhân thường gặp nhất ở phân nhóm thứ phát là lối sống thụ động với lười vận động, chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa, cholesterol.
- Nguyên nhân khác:
 - Bệnh lý: đái tháo đường, bệnh thận mạn, nhược giáp, bệnh lý đường mật, xơ gan...
 - Thuốc (thiazide, beta-blocker, estrogen, progestin....)

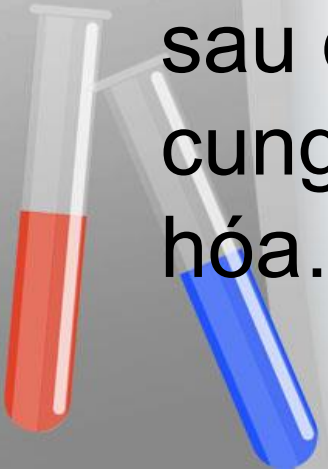


Tóm tắt bài học

- Lipid được vận chuyển trong huyết tương dưới dạng phức hợp gọi là.....
- LP được phân biệt dựa trên: tỷ trọng so với....và sự di chuyển LP.....
- Thành phần protein trong lipoprotein được gọi là, với các chức năng tạo thuận lợi chotrong máu; làcho một số thụ thể hoặc protein vận chuyển; hoạt hóa hoặc....các enzym đặc hiệu liên quan.

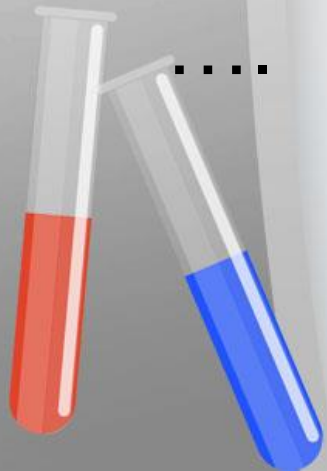


- Quá trình chuyển hóa LP được chia thành: quá trình....và quá trình....CM được tổng hợp ở....di chuyển trong máu với chức năng.....cho các mô ngoại biên và trở về gan thông qua apo-....Quá trình nội sinh được bắt đầu bởi sự tạo thành.....ở gan sau đó ra mô ngoại biên, ví dụ như mô mỡ cung cấp cho mô mỡ....thông qua hoạt hóa.....trên màng.



- LDL-c được gọi là cholesterol....., bởi do trên màng LDL-c có chứađóng vai trò cung cấp cholesterol cho mô ngoại biên ngoài gan. Ngược lại, HDL-c là, thực hiện 2 chức năng chính: các LP khác; vận chuyển.....từ mô ngoại biên về

.....





THANK
YOU