

Rối loạn chuyển hóa lipid máu

I. ĐẠI CƯƠNG

Lipid là những phân tử kỵ nước khó tan trong nước. Lipid được tìm thấy trong màng tế bào, duy trì tính nguyên vẹn của tế bào và cho phép tế bào chất chia thành ngăn tạo nên những cơ quan riêng biệt.

Lipid là tiền thân của một số hormon và acid mật, là chất truyền tín hiệu ngoại bào và nội bào. Các lipoprotein vận chuyển các phức hợp lipid và cung cấp cho tế bào khắp cơ thể.

Lipid là nguồn cung cấp năng lượng chính cho cơ thể, tham gia cung cấp 25%-30% năng lượng cơ thể. 1g lipid cung cấp đến 9,1 kcal. Lipid là nguồn năng lượng dự trữ lớn nhất trong cơ thể, dạng dự trữ là mỡ trung tính triglycerid tại mô mỡ. Bình thường khối lượng mỡ thay đổi theo tuổi, giới và chủng tộc.

Nhu cầu về lượng chưa được chính xác, vào khoảng 1g/kg thể trọng ngày, nên dùng lượng lipid với 2/3 dầu thực vật (acid béo không bão hòa) và 1/3 mỡ động vật (acid béo bão hòa) với lượng cholesterol dưới 300 mg/ngày.

- Rối loạn lipid máu (RLLPM) là tình trạng bệnh lý khi có một hoặc nhiều thông số lipid bị rối loạn (tăng cholesterol hoặc tăng triglycerid, hoặc tăng LDL-c, hoặc giảm HDL-c...). RLLPM thường được phát hiện cùng lúc với một số bệnh lý tim mạch-nội tiết-chuyển hóa. Đồng thời RLLPM cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh lý này. Nguyên nhân của RLLPM có thể do nguyên phát như di truyền hoặc thứ phát do

phong cách sống không hợp lý. Điều trị RLLPM thay đổi lối sống (tăng cường vận động thể lực, thay đổi chế độ ăn: hạn chế bia rượu, mỡ động vật...) hoặc dùng thuốc giảm lipid máu. Điều trị RLLPM góp phần vào điều trị bệnh nguyên của nhiều bệnh tim mạch, nội tiết, chuyển hóa.

Các loại lipid máu theo kích thước:

- Chylomicron vi dưỡng chấp chứa triglycerid
- VLDL (very low density lipoprotein)
- LDL (low density lipoprotein)
- HDL (high density lipoprotein)

II. NGUYÊN NHÂN

1. Rối loạn lipid máu tiên phát

RLLPM tiên phát do đột biến gen làm tăng tổng hợp quá mức cholesterol (TC), triglycerid (TG), LDL-c hoặc giảm thanh thải TC, TG, LDL-c hoặc giảm tổng hợp HDL-c hoặc tăng thanh thải HDL-L. RLLPM tiên phát thường xảy ra sớm ở trẻ em và người trẻ tuổi, ít khi kèm thể trạng béo phì, gồm các trường hợp sau:

- Tăng triglycerid tiên phát: Là bệnh cảnh di truyền theo gen lặn, biểu hiện lâm sàng thường người bệnh không bị béo phì, có gan lách lớn, cường lách, thiếu máu giảm tiểu cầu, nhồi máu lách, viêm tụy cấp gây đau bụng.
- Tăng lipid máu hỗn hợp: Là bệnh cảnh di truyền, trong gia đình có nhiều người cùng mắc bệnh. Tăng lipid máu hỗn hợp có thể do tăng tổng hợp hoặc giảm thoái

biến các lipoprotein. Lâm sàng thường béo phì, ban vàng, kháng insulin, đái đường típ 2, tăng acid uric máu.

2. Rối loạn lipid máu thứ phát

Nguyên nhân của RLLPM thứ phát do lối sống tĩnh tại, dùng nhiều bia-rượu, thức ăn giàu chất béo bão hòa. Các nguyên nhân thứ phát khác của RLLPM như đái tháo đường, bệnh thận mạn tính, suy giáp, xơ gan, dùng thuốc thiazid, corticoides, estrogen, chẹn beta giao cảm.

Tăng triglycerid thứ phát:

+ Đái tháo đường: thường tăng triglycerid máu do hoạt tính enzyme lipoprotein lipase giảm. Nếu glucose máu được kiểm soát tốt thì triglycerid sẽ giảm sau vài tuần. Tăng TG máu là yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch ở người bệnh đái tháo đường

+ Cường cortisol (Hội chứng Cushing): có tình trạng giảm dị hóa các lipoprotein do giảm hoạt tính enzyme lipoprotein lipase. Tình trạng này càng rõ hơn trong trường hợp kèm kháng insulin và đái tháo đường.

+ Sử dụng estrogen: ở phụ nữ dùng estrogen thời gian dài, có sự gia tăng TG do tăng tổng hợp VLDL. Trong thai kỳ, nồng độ estrogen tăng cũng làm gia tăng TG gấp 2-3 lần và sẽ trở lại mức bình thường sau sinh khoảng 6 tuần.

+ Nghiện rượu: làm rối loạn lipid máu, chủ yếu tăng triglycerid. Đặc biệt, rượu làm tăng đáng kể nồng độ triglycerid máu ở những người tăng sản TG nguyên phát

hoặc thứ phát do các nguyên nhân khác. Hội chứng Zieve tăng TC máu, rượu chuyển thành acetat làm giảm sự oxyd hóa acid béo ở gan nên acid béo tham gia sản xuất TG gây gan nhiễm mỡ và tăng sản xuất VLDL, chức năng gan giảm dẫn đến giảm hoạt tính enzyme LCAT (Lecithin cholesterol acyltransferase: enzyme ester hóa cholesterol) nên cholesterol ứ đọng trong hồng cầu làm vỡ hồng cầu gây thiếu máu tán huyết.

+ Bệnh thận: trong hội chứng thận hư, tăng VLDL và LDL do gan tăng tổng hợp để bù và lượng protein máu giảm do thải qua nước tiểu. TG tăng do albumin máu giảm nên acid béo tự do gắn với albumin cũng giảm, acid béo tự do tăng gắn vào lipoprotein làm cho sự thủy phân TG của các lipoprotein này bị giảm.

III. CHẨN ĐOÁN

1. Lâm sàng

Rối loạn lipid máu là bệnh lý sinh học, xảy ra sau một thời gian dài mà không thể nhận biết được, vì RLLPM không có triệu chứng đặc trưng. Phần lớn triệu chứng lâm sàng của rối loạn lipid máu chỉ được phát hiện khi nồng độ các thành phần lipid máu cao kéo dài hoặc gây ra các biến chứng ở các cơ quan như xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, các ban vàng ở mi mắt, khuỷu tay, đầu gối, RLLPM có thể gây viêm tụy cấp. RLLPM thường được phát hiện muộn trong nhiều bệnh lý khác nhau của nhóm bệnh tim mạch - nội tiết - chuyển hóa.

1.1. Một số dấu chứng đặc hiệu ở ngoại biên của tăng lipid máu

- Cung giác mạc (arc cornea): Màu trắng nhạt, hình vòng tròn hoặc không hoàn toàn, định vị quanh mống mắt, chỉ điểm tăng TC (typ 2a hoặc 2b), thường có giá trị đối với người dưới 50 tuổi.
- Ban vàng (xanthelasma): Định vị ở mí mắt trên hoặc dưới, khu trú hoặc lan tỏa, gặp ở typ 2a hoặc 2b.
- U vàng gân (tendon xanthomas): Định vị ở gân duỗi của các ngón và gân Achille và vị trí các khớp đốt bàn ngón tay, đặc hiệu của typ 2a.
- U vàng dưới màng xương (periosteal xanthomas): Tìm thấy ở củ chày trước, trên đầu xương của mỏm khuỷu, ít gặp hơn u vàng gân.
- U vàng da hoặc củ (cutaneous or tuberous xanthomas): Định vị ở khuỷu và đầu gối.
- Dạng ban vàng lòng bàn tay (palmar xanthomas): Định vị ở các nếp gấp ngón tay và lòng bàn tay.

1.2. Một số dấu chứng nội tạng của tăng lipid máu

- Nhiễm lipid võng mạc (lipemia retinalis): Soi đáy mắt phát hiện nhiễm lipid võng mạc (lipemia retinalis) trong trường hợp Triglycerides máu cao.
- Gan nhiễm mỡ (hepatic steatosis): Từng vùng hoặc toàn bộ gan, phát hiện qua siêu âm hoặc chụp cắt lớp, thường kèm tăng TG máu.
- Viêm tụy cấp: Thường gặp khi TG trên 10 gam/L, dạng viêm cấp, bán cấp phù nề, amylase máu không hoặc tăng vừa phải.

- Xơ vữa động mạch: Là biến chứng lâu dài của tăng lipoprotein, thường phối hợp với tăng lipoprotein không biết trước đó, có thể phối hợp với một số yếu tố nguy cơ khác như thuốc lá, đái tháo đường. Tổn thương động mạch có khẩu kính trung bình và lớn như tổn thương động mạch vành và tai biến mạch máu não thường liên quan nhiều hơn so với viêm tắc động mạch hai chi dưới (ưu tiên đến thuốc lá).

2. Cận lâm sàng

- Định lượng bilan lipid: Các thông số lipid tăng lên sau ăn, nên để chẩn đoán chính xác RLLPM, cần phải lấy máu vào buổi sáng khi chưa ăn (khi đói). Các thông số thường được khảo sát: Cholesterol (TC) máu, Triglycerid (TG), LDL-Cholesterol (LDL-c), HDL-Cholesterol (HDL-c).

- Chẩn đoán RLLPM được gợi ý khi có một số dấu chứng của RLLPM trên lâm sàng như thể trạng béo phì, ban vàng, các biến chứng ở một số cơ quan như TBMMN, bệnh mạch vành... Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm các thông số lipid khi có một hoặc nhiều rối loạn như sau:

+ Cholesterol máu > 5,2 mmol/L (200mg/dL)

+ Triglycerid > 1,7 mmol/L (150mg/dL)

+ LDL-cholesterol > 2,58mmol/L (100mg/dL)

+ HDL-cholesterol < 1,03mmol/L (40 mmol/L)

3.Phân loại

Bảng 1. Phân loại rối loạn lipid máu theo Fredrickdson (1956)

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipoprotein elevated	Chylomicrons	LDL	LDL and VLDL remnants	Chylomicrons and VLDL	VLDL	Chylomicrons and VLDL
Triglycerides	ááá	N	á	áá	áá	ááá
Cholesterol (toàn phần)	á	ááá	áá	áá	N/á	áá
LDL-c	â	ááá	áá	â	â	â
HDL-c	âââ	N/â	â	N	ââ	âââ
Plasma	Đục	Trong	Trong	Mờ (Turbid)	Mờ	Đục
Ban vàng (Xanthomas)	Sẩn vàng	U vàng hoặc củ	gân	Khôn	Củ-sẩn vàng ở lòng bàn tay	Sẩn vàng
Viêm tụy	+++	0	0	0	0	+++
Bệnh mạch vành do xơ vữa	0	+++	+++	+++	+/-	+/-

Xơ vữa mạch

Mạch máu 0 + + ++ +/- +/-

ngoại biên

Khiếm khuyết phân tử LPL (Molecular defects)

LDL receptor, ApoB-100, PCSK9, ApoE, ApoA, ApoA-V và ApoC-II, LDLRAP, ABCG5 và ABCG8, -V GPIHBP1

Danh pháp di truyền

(Genetic nomenclature)

FH, FDB, ADH, ARH, FCHL, FDBL, FHTG, FHTG, FCS, a

(ADH, autosomal dominant hypercholesterolemia; Apo, apolipoprotein; ARH, autosomal recessive hypercholesterolemia; FCHL, familial combined hyperlipidemia; FCS, familial chylomicronemia syndrome; FDB, familial defective ApoB; FDBL, familial dysbetalipoproteinemia; FH, familial hypercholesterolemia;

FHTG, familial hypertriglyceridemia; LPL, lipoprotein lipase; LDLRAP, LDL receptor associated protein; GPIHBP1, glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein1; N, normal).

IV. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc chung

Điều trị RLLPM phải kết hợp thay đổi lối sống và dùng thuốc. Thay đổi lối sống là chỉ định đầu tiên, bao gồm tăng cường tập luyện - vận động thể lực, nhất là những người làm công việc tĩnh tại, và điều chỉnh chế độ tiết thực hợp lý với thể trạng và tính chất công việc.

Để chọn lựa kế hoạch điều trị thích hợp, ngày nay người ta thường dựa trên báo cáo lần ba của Chương trình Giáo dục Quốc gia về Cholesterol tại Mỹ (NCEP-National Cholesterol Education program) và của Ủy ban điều trị tăng Cholesterol ở người trưởng thành (ATPIII-Adult Treatment Panel III). Hướng dẫn của NCEP dựa trên điểm cắt lâm sàng tại đó có sự gia tăng nguy cơ tương đối của bệnh lý mạch vành.

Bảng 2. Đánh giá rối loạn lipid máu theo NCEP ATPIII (2001)

Thông số lipid	Nồng độ	Đánh giá nguy cơ
CT (mg/dL)	< 200	Bình thường

	200-239	Cao	giới	hạn
	≥ 240	Cao		
	<	150	Bình	thường
TG (mg/dL)	150-199	Cao	giới	hạn
	200-499	Cao		
	≥ 500	Rất cao		
	<	100	Tối	ưu
	100-129	Gần	tối	ưu
LDL-c (mg/dL)	130-159	Cao	giới	hạn
	160-189	Cao		
	≥ 190	Rất cao		
	<	40	Thấp	
HDL-c (mg/dL)	≥ 60	Cao		

2. Tập luyện - vận động thể lực

- Giúp giảm cân, duy trì cân nặng lý tưởng.
- Giảm TC, TG, LDL-c và Tăng HDL-c
- Góp phần kiểm soát tốt đường huyết và huyết áp

Thời gian tập luyện - vận động thể lực khoảng 30 đến 45 phút mỗi ngày, 5 ngày mỗi tuần, cường độ và thời gian tập tùy thuộc vào tình trạng sức khỏe nhất là những người có bệnh lý huyết áp, mạch vành, suy tim...

3. Chế độ tiết thực

- Hạn chế năng lượng nhất là những người béo phì.
- Hạn chế mỡ chứa nhiều acid béo bão hòa như mỡ trong thịt heo, thịt bò, thịt cừu..., giảm cholesterol có trong lòng đỏ trứng, bơ, tôm... Tăng lượng acid béo không bão hòa có trong các loại thực vật như dầu đậu nành, dầu ô liu, dầu bắp, trong mỡ cá...
- Khẩu phần ăn có sự cân đối giữa glucid, lipid và protid. Tránh dùng nhiều glucid (năng lượng do glucid cung cấp khoảng 50% năng lượng của phần ăn, lipid khoảng 30% và protid khoảng 20%).
- Hạn chế bia - rượu.
- Bổ sung chất xơ, vitamin, yếu tố vi lượng từ các loại rau, củ và hoa quả.

4. Thuốc giảm lipid máu

Thay đổi lối sống sau 2-3 tháng mà không đem lại hiệu quả như mong muốn thì chỉ định điều trị với các loại thuốc hạ lipid máu:

4.1. Nhóm statin (HMG-CoA reductase inhibitors)

- Tác dụng: ức chế enzym Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase là một enzym tổng hợp TC, làm giảm TC nội sinh, kích thích tăng tổng hợp thụ thể LDL-c nên

tăng thu giữ LDL-c tại gan. Kết quả sẽ giảm LDL-c, VLDL, TC, TG và tăng HDL-c. Ngoài ra nhóm statin còn giảm quá trình viêm của nội mạc mạch máu, giúp thoái triển mảng xơ vữa, tăng tổng hợp nitric oxide (ON) của tế bào nội mạc.

- Liều lượng và tên thuốc:

+ Atorvastatin: 10-20mg/ngày, liều tối đa 80 mg/ngày.

+ Rosuvastatin: 10-20mg/ngày, liều tối đa 40 mg/ngày.

+ Simvastatin: 10-20 mg/ngày, liều tối đa 80 mg/ngày.

+ Lovastatin: 20-40 mg/ngày, liều tối đa 80 mg/ngày.

+ Fluvastatin: 20-40 mg/ngày, liều tối đa 80 mg/ngày.

+ Pravastatin: 20-40 mg/ngày, liều tối đa 80 mg/ngày.

- Tác dụng không mong muốn có thể gặp: tăng men gan, tăng men cơ khi dùng liều cao, hoặc cơ địa người già, hoặc đang dùng nhiều loại thuốc như kháng sinh nhóm macrolide.

- Thận trọng đối với người bệnh có bệnh lý gan

- Chỉ định: tăng LDL-c, tăng TC.

4.2. Nhóm fibrate

- Tác dụng: làm giảm TG do kích thích PPAR alpha làm tăng oxy hóa acid béo, tăng tổng hợp enzym LPL, làm tăng thanh thải các lipoprotein giàu TG, ức chế tổng hợp apoC-III ở gan, tăng thanh thải VLDL. Các fibrat cũng làm tăng HDL do

thúc đẩy trình diện apoA-I và apoA-II.

- Liều lượng và tên thuốc:

+ Gemfibrozil: liều thường áp dụng trên lâm sàng: 600 mg/ngày.

+ Clofibrat: 1000 mg/ngày.

+ Fenofibrat: 145 mg/ngày.

- Tác dụng không mong muốn:

+ Các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đầy hơi, trướng bụng, buồn nôn, giảm nhẹ chức năng gan, tăng men gan, sỏi mật, tăng men cơ, phát ban. Tác dụng phụ thường xảy ra khi dùng liều cao, hoặc cơ địa người già, hoặc có bệnh lý thận, gan trước.

+ Làm tăng tác dụng thuốc chống đông, nhất là nhóm kháng vitamin K.

- Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú, người bệnh suy gan, suy thận.

- Chỉ định điều trị: tăng TG.

4.3. Nhóm acid Nicotinic (Niacin, vitamin PP).

- Thuốc có tác dụng giảm TG do ức chế phân hủy từ tổ chức mỡ và giảm tổng hợp TG ở gan, ức chế tổng hợp và ester hóa acid béo tại gan, tăng thoái biến apo B, giảm VLDL, giảm LDL, và tăng HDL (do giảm thanh thải apoA-I).

- Liều lượng và các biệt dược (Niacor, Niaspan, Slo-niacin):

+ Loại phóng thích nhanh: 100 mg/dL, liều tối đa 1000 mg/ngày.

+ Loại phóng thích nhanh: 250 mg/dL, liều tối đa 1500 mg/ngày.

- + Loại phóng thích nhanh: 500 mg/dL, liều tối đa 2000 mg/ngày.
- Tác dụng không mong muốn: đỏ phùng mắt, ngứa, các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đầy hơi, trướng bụng, buồn nôn, giảm nhẹ chức năng gan, tăng men gan, sỏi mật, tăng men cơ, phát ban, tăng đề kháng insulin. Tác dụng phụ thường xảy ra khi dùng liều cao, hoặc cơ địa tuổi người già, hoặc có bệnh lý thận, gan trước.
- Chỉ định: tăng LDL-C, giảm HDL-C, tăng TG.

4.4. Nhóm Resin (*Bile acid sequestrants*)

- Resin trao đổi ion Cl⁻ với acid mật, tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol, làm tăng bài tiết mật và giảm cholesterol ở gan, kích thích tổng hợp thụ thể LDL-c, tăng thải LDL-c.
- Liều lượng và tên thuốc:
 - + Cholestyramin: 4 -8 g/ngày, liều tối đa 32 mg/ngày.
 - + Colestipol liều: 5 -10 g/ngày, liều tối đa 40 mg/ngày.
 - + Colesevelam: 3750 g/ngày, liều tối đa 4375 mg/ngày.
- Chỉ định trong trường hợp tăng LDL-c.
- Tác dụng không mong muốn: các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đầy hơi, trướng bụng, buồn nôn, táo bón.

4.5. Ezetimibe

- Thuốc ức chế hấp thụ TC tại ruột, làm giảm LDL-c và tăng HDL-c.
- Tác dụng phụ: thuốc rất ít tác dụng phụ, có thể gặp tăng men gan.

- Liều lượng: 10mg/ngày.

- Chỉ định: tăng LDL-c.

4.6. Omega 3 (Fish Oils)

- Cơ chế tăng dị hóa TG ở gan.

- Liều thường áp dụng trên lâm sàng: 3g/ngày, liều tối đa 6g/ngày.

- Tác dụng không mong muốn: các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đầy hơi, trướng bụng, tiêu chảy.

- Chỉ định trong trường hợp tăng TG.

*** Chú ý:**

Các thuốc điều trị rối loạn lipid máu đều chuyển hóa qua gan. Do vậy trong thời gian sử dụng thuốc hạ lipid máu, cần cho các thuốc hỗ trợ và bảo vệ tế bào gan.

V. TIỀN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG

Rối loạn lipid máu không được điều trị có thể gây ra biến chứng ở các cơ quan:

- **Một số dấu chứng đặc hiệu ở ngoại biên của tăng lipid máu:** cung giác mạc, các ban vàng ở mi mắt, u vàng ở gân khuỷu tay, đầu gối, bàn tay, gót chân, màng xương.

- **Một số dấu chứng nội tạng của tăng lipid máu:** nhiễm lipid võng mạc (lipemia retinalis), gan nhiễm mỡ, có thể gây viêm tụy cấp.

- **Xơ vữa động mạch:** tổn thương động mạch có khẩu kính trung bình và lớn như tổn thương động mạch vành gây nhồi máu cơ tim, tổn thương mạch máu não gây

tai biến mạch não, tổn thương động mạch hai chi dưới gây viêm tắc thiếu máu hoại tử bàn chân.

VI. DỰ PHÒNG

- Chế độ tiết thực hợp lý.
- Tăng cường vận động-tập luyện thể lực.
- Xét nghiệm lipid máu định kỳ, nhất là đối với người có yếu tố nguy cơ như đái tháo đường, béo phì...
- Khi đã phát hiện có rối loạn lipid máu nên điều trị sớm.

Nguồn: Ban biên tập Trang thông tin điện tử - Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế