

## MỘT SỐ BIẾN ĐỔI VỀ CHUYỂN HÓA LIPID Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

*Nguyễn Kim Lương*  
Hội Nội tiết & ĐTD Việt Nam

DOI: 10.47122/vjde.2022.51.6

### ABSTRACT

#### *Some changes in lipid metabolism in type 2 diabetic patients*

Lipid disorders in patients with type 2 diabetes related to insulin resistance. Insulin resistance reduces the effectiveness of LPL enzyme, leading to reduced inhibition of the release of fatty acids from post-meal adipose tissue, and increased free flow of fatty acids to the liver to produce too much VLDL, resulting in an increase in triglyceride reducing VLDL clearance, reduction in the surface composition of VLDL, reduction of raw materials for HDL synthesis. An other, increasing in triglycerides transports to HDL, which increases HDL catabolism. Reduced synthesis and increased HDL catabolism are causes of decreased HDL levels. Reducing HDL levels and increasing triglyceride levels are two main characteristics of lipid metabolism disorders in type 2 diabetes patients. When blood glucose control is good, lipid disorders decrease but not return to normal.

**Key words:** *Lipid disorders, type 2 diabetes*

### TÓM TẮT

Rối loạn lipid ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 liên quan đến kháng insulin. Kháng insulin làm giảm hiệu quả của enzym LPL dẫn đến giảm ức chế giải phóng acid béo từ mô mỡ sau ăn, tăng dòng acid béo tự do tới gan để sản xuất quá nhiều VLDL gây tăng triglycerid. Thiếu hoạt động của enzym LPL cũng làm giảm thanh thải VLDL, giảm thành phần bề mặt của VLDL, tức là giảm nguyên liệu để tổng hợp HDL. Mặt khác, tăng triglycerid vận chuyển tới HDL, làm tăng dị hóa HDL. Giảm tổng hợp và tăng dị hóa HDL là nguyên nhân của giảm nồng độ HDL. Giảm nồng độ HDL và tăng nồng độ triglycerid là hai đặc điểm

chính của rối loạn chuyển hoá lipid ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Khi kiểm soát glucose máu tốt, các rối loạn lipid có giảm nhưng không trở về bình thường.

**Từ khóa:** *Rối loạn lipid, đái tháo đường típ 2*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Kim Lương

Ngày nhận bài: 5/6/2021

Ngày phản biện khoa học: 11/6/2021

Ngày duyệt bài: 27/7/2021

Email: drluongnk@gmail.com

Điện thoại: 0982852165

### 1. SỰ BẤT THƯỜNG VỀ CHUYỂN HOÁ LIPOPROTEIN

*Chuyển hoá VLDL:* tăng nồng độ VLDL và VLDL - triglyceride là do tăng tổng hợp VLDL lại gan. Xuất phát từ kháng insulin gây nên tăng insulin máu, làm tăng tổng hợp VLDL khi có tăng acid béo tự do và glucose, dẫn tới tăng triglyceride máu. Mặc dù insulin làm tăng tổng hợp triglyceride ở gan, sự tăng tổng hợp VLDL còn phụ thuộc vào sự sản xuất apo.B100 (mỗi hạt VLDL có một phân tử apo.B100) [1].

Qua thực nghiệm cho thấy insulin ức chế tổng hợp apo.B100 và kích thích quá trình thủy phân apo.B100 mới hình thành. Nồng độ insulin trong máu tăng sau khi ăn, sự tổng hợp apo.B và VLDL giảm. Ngược lại, trong tình trạng đói nồng độ insulin trong tuần hoàn thấp dẫn tới sản xuất apo.B và VLDL tăng [4].

*Chuyển hoá LDL:* nồng độ LDL và LDL-C ít thay đổi hơn đái tháo đường típ 2, bệnh nhân đái tháo đường típ 2 điều trị tốt (glucose đói dưới 8,3mmol/l) tỷ lệ tổng hợp và thanh thải của LDL-apo.B tăng song song, LDL cholesterol và LDL-apo.B vẫn bình thường. Khi glucose máu lúc đói trên 8,3mmol/l thì sự dị hoá LDL-apo.B giảm và tăng nồng độ của nó trong máu lưu hành, có sự liên quan giữa

chuyển hoá LDL - apo.B và sự đáp ứng của insulin tới sự quá tải của glucose [5].

Tăng glucose máu có liên quan đến tăng triglyceride, chuyển hoá VLDL thành LDL giảm nên nồng độ LDL vẫn bình thường. Số lượng của LDL ít thay đổi nhưng thành phần của nó có thay đổi như tăng thành phần triglyceride, tỷ lệ cholesterol/apo.B tăng, tỷ lệ triglyceride/protein tăng và thay đổi đường kính của LDL.

Những hạt LDL nhỏ, đặc đã được xác định là có đường kính nhỏ hơn 25,5nm. Tình trạng tăng của LDL nhỏ, đặc là đặc tính chung của đái tháo đường có kháng insulin [6]. Đường kính của LDL ở người tăng triglyceride mức độ trung bình và nồng độ triglyceride đôi ở người đái tháo đường và không đái tháo đường tương đương nhau, mặc dù độ nhạy cảm với insulin ở hai nhóm khác nhau. Kết quả nghiên cứu của một số nghiên cứu cho thấy nồng độ LDL nhỏ, đặc chỉ có ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có nồng độ triglyceride tăng trên 1,7mmol/l [2].

*Chuyển hoá HDL:* bệnh nhân đái tháo đường típ 2 thường có nồng độ HDL thấp, nồng độ HDL2 có xu hướng rất thấp [2], [6]. Phương pháp đồng vị phóng xạ cho thấy có hiện tượng tăng HDL di chuyển, tổng hợp và dị hoá. Tăng dị hoá là một yếu tố quan trọng có liên quan nghịch với nồng độ HDL-C và apo.AI trong huyết tương.

Thành phần của HDL cũng thay đổi như sau: tăng tỷ lệ triglyceride, tăng tỷ lệ cholesterol/apo.AI và tỷ lệ phospholipid/apo.AI gắn glucose. Sự không bình thường ở thành phần bề mặt hạt HDL2 và HDL3 là tăng sphingomyelin/ lecithin, sự thay đổi này kéo dài, dai dẳng thậm chí khi glucose máu đã trở về bình thường [7].

Nồng độ insulin lưu hành liên quan nghịch với nồng độ HDL-C. Nồng độ insulin lúc đói cao hơn thì dị hoá của HDL- apo.AI lớn hơn và HDL-C huyết tương nhỏ hơn [1]. Ngoài ra hoạt động phân giải triglyceride tăng ở gan góp phần giảm nồng độ HDL. Có sự liên quan nghịch giữa hoạt động phân giải lipid ở gan với nồng độ HDL-C.

Hoạt động của LPL giảm trong đái tháo đường típ 2 do hậu quả của thiếu hoặc kháng insulin. Sự giảm thanh thải VLDL có thể làm cho HDL-C thấp hơn bởi sản xuất HDL3 từ thành phần bề mặt của VLDL.

Sự hoạt động của HDL liên quan đến sự hoạt động của VLDL, vì tỷ lệ hoàn thành HDL2 phụ thuộc vào tỷ lệ của dòng thành phần bề mặt từ lipoprotein giàu triglyceride. Khi dị hoá VLDL có hiệu quả, sự có sẵn của các thành phần bề mặt cho sự vận chuyển tới HDL tăng. Ngược lại giảm phân giải VLDL dẫn tới giảm hình thành HDL [8].

Tăng dị hoá HDL có thể xảy ra trong tình trạng tăng triglyceride. Tăng vận chuyển triglyceride tới HDL2 hình thành HDL2 giàu triglyceride nó rất nhạy cảm với sự dị hoá do enzym lipase gan.

Vì thế giảm HDL là một dấu hiệu về chuyển hoá không hiệu quả của lipoprotein giàu triglyceride, với sự chậm hình HDL2 và tăng nhạy cảm của nó với dị hoá [2].

Ngoài ra, kiểm soát đường huyết có ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lipid. Sự thoái hoá LDL tăng khi kiểm soát đường huyết tốt. Ngược lại, khi kiểm soát đường máu không tốt, sự gắn đường làm tăng hấp thu LDL bởi đại thực bào và cũng làm tăng tổng hợp cholesterol trong đại thực bào. LDL gắn đường có thể liên quan đến hình thành tế bào bọt tiền chất của màng vữa xơ [6]. Sự gắn đường của VLDL có thể coi là một phân đối với sự tăng nồng độ của VLDL và VLDL triglyceride.

Vì thế VLDL thanh thải chậm hơn và tương tác LDL bị giảm. Sự gắn đường của HDL làm giảm giải phóng cholesterol từ tế bào.

## **2. NHỮNG BIẾN ĐỔI LIPID SAU ĂN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

Ở người không đái tháo đường sự tăng insulin cấp sau bữa ăn đã hạn chế sản xuất VLDL ở gan. Những hạt VLDL1 (giống chylomicron) chỉ được giải phóng trong tình trạng đói, khi lipid thức ăn không có sẵn.

Vì vậy, chức năng của insulin ở người không đái tháo đường là duy trì sự thăng bằng

của lipoprotein giàu triglyceride thu được từ gan và ruột.

Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 sự điều chỉnh này bị thất bại và tổng hợp không hợp lý VLDL của gan xảy ra, sự cân bằng thích nghi là tăng triglyceride máu [3].

Quá trình vận chuyển lipid sau ăn diễn ra như sau: chất béo của thức ăn được vận chuyển trong chylomicron tiết ra từ ruột. Lipid máu sau ăn tăng chủ yếu những hạt chứa apo.B100 và một phần nhỏ những hạt chứa apo.B48.

Tăng triglyceride máu sau ăn liên quan đến sự thay đổi những hạt HDL và LDL, chúng trở nên giàu triglyceride và dễ bị thủy phân bởi enzym lipase của gan tạo sản phẩm cuối cùng là HDL, LDL nhỏ đặc.

Những hạt LDL nhỏ đặc tăng ở người đái tháo đường típ 2 có triglyceride trên 2,3mmol/l. Enzym lipase của gan thường xuyên tăng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, acid béo tự do sau ăn ở người đái tháo đường cũng tăng hơn người không đái tháo đường, mặc dù lúc đối tương đương nhau [2].

Tăng acid béo tự do ảnh hưởng xấu đến chuyển hoá VLDL.

Tăng quá mức lipid sau ăn dẫn tới sự cạnh tranh giữa chylomicron và những hạt VLDL lưu hành có nguồn gốc từ gan đối với cơ chế vận chuyển thông thường.

Chylomicron có kích thích lớn hơn, có ái lực cao hơn so với VLDL đối với enzym và sự tích tụ VLDL quá nhiều làm bão hoà xúc tác thủy phân lipid, sự tích tụ này cũng gây lên tràn nhũ chấp huyết tương sau ăn dẫn tới những đợt tăng triglyceride.

Những quá trình này sẽ tăng quá mức ở trạng thái sẵn có tăng tổng hợp VLDL ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 [7], có sự liên quan nghịch giữa một khối lượng lớn lipid sau ăn và hoạt động của enzym lipase lipoprotein huyết tương không có hoặc yếu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 [2].

Tương tự như vậy, nếu sản xuất VLDL không thấp xuống sau bữa ăn sẽ dẫn tới sự vượt trội dòng acid béo tự do hoặc giảm hoạt động ức chế của insulin lên quá trình tổng hợp VLDL ở gan.

### **3. NHỮNG YẾU TỐ ĐIỀU CHỈNH LIPID Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2**

Những yếu tố điều chỉnh lipid huyết tương và lipoprotein ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là kiểm soát glucose máu, béo phì, bệnh thận, và yếu tố di truyền.

Insulin là yếu tố điều chỉnh chuyển hoá lipid, đặc biệt là thủy phân lipid nhạy cảm với hormon trong mô mỡ, tiết VLDL ở gan, hoạt hoá men lipoprotein lipase. Giảm ức chế của men lipase nhạy cảm với hormon làm cho dòng acid béo tự do tới gan tăng, dẫn tới tăng sản xuất VLDL.

Có một số nghiên cứu dịch tễ chứng minh rõ mối quan hệ mật thiết giữa nồng độ triglyceride và apo.B và sự giảm ức chế theo con đường trung gian insulin của nồng độ acid béo tự do. Insulin có thể có ảnh hưởng trực tiếp lên tiết VLDL và kháng insulin liên quan đến kích thích sản xuất VLDL.

Vì vậy, kiểm soát đường máu kém thường liên quan tới tăng lipid. Cải thiện việc kiểm soát đường máu và quan tâm tới phương pháp điều trị là bạn đồng hành của giảm VLDL và giảm nhẹ LDL-C và đưa HDL về bình thường [9]. Nếu bệnh nhân đái tháo đường xuất hiện rối loạn lipid nặng, khi huyết tương có màu sữa, nghi ngờ sự có mặt của yếu tố di truyền và nên kiểm tra ngay các thành viên trong gia đình. Sự xuất hiện di hợp tử đối với đột biến gen LPL có thể liên quan đến tăng Triglyceride máu nặng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 kiểm soát đường máu kém [1].

Ngoài các phương pháp điều trị để kiểm soát đường huyết như thực hiện chế độ ăn, luyện tập, các biện pháp giảm cân nặng cơ thể, điều trị insulin và các thuốc uống chống đái tháo đường, các thuốc chống tăng lipid máu nên sử dụng sớm cho bệnh nhân đái tháo đường, bởi vì dấu hiệu của nguy cơ mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thể đã xuất hiện nhiều năm trước khi được chẩn đoán đái tháo đường [2].

Kiểm soát đường máu cải thiện được rối loạn chuyển hóa lipid máu, nhưng không đưa về được mức bình thường mặc dù đã điều trị insulin tích cực [9].

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Nguyễn Thy Khuê, Rối loạn chuyển hóa lipid. Nội tiết học đại cương. NXB Thành phố Hồ Chí Minh 1999, 555-589.
2. Nguyễn Kim Lương, Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không tăng huyết áp và có tăng huyết áp. Luận án Tiến sỹ Y học, 2001; 13 -16.
3. Cohn JS, Postprandial lipid metabolism. Cur Opin lipidology 1994; 5:185-190.
4. Cummings MH, Watt GF, Umpleby AM et al, Increased hepatic secretion of very –low-density lipoprotein B100 in NIDDM. Diabestologia 1995; 38: 959-967.
5. J.Ducobu, Type II diabetes and lipid disorder. Diabetographia. Les laboratoires Sevier 1996; 27: 7-8.
6. Howard BV, Lipoprotein metabolism and diabetes mellitus. J lipid Res 1987; 28: 613-628.
7. Robert W. Mahley, Karl H. Weirgraber, and Robest, Disorder of lipid metabolism. Wliams texbook of endocrinnology, 9<sup>th</sup>Edition 1998; 23: 1099-1153.
8. Syvanni, Taskinen MR, Lipids and lipoproteins as coronary risk factor in NIDDM. The Lancet, suppl 1, 1977; 350: 1-32.
9. Taskinen, Diabetic dyslipidemia in NIDDM. International diabetes monitor. Novocare 1996; 8: 1-7.