

Nghiên cứu mối tương quan giữa mức độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu tại Bệnh viện Quân y 175

Studying the correlation between the degree of steatosis and liver fibrosis with clinical, subclinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in patients with lipid metabolism disorders at 175 Military Hospital

Đào Đức Tiến, Nguyễn Thế Dũng

Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát các yếu tố liên quan đến mức độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu tại Bệnh viện Quân y 175. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 201 bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 01/2019 đến 7/2020. Khảo sát các yếu tố liên quan đến mức độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan ở các bệnh nhân có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu xác định bằng máy fibroscan. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu chiếm 80,6%, trong đó có tới 51,85% bệnh nhân mắc viêm gan nhiễm mỡ. 93,21% bệnh nhân ở giai đoạn xơ hóa gan nhẹ, xơ hóa gan đáng kể chiếm 4,32% và xơ hóa gan tiến triển chiếm 2,47%. Bệnh nhân có xơ hóa gan đáng kể có tuổi, BMI, vòng eo cao hơn, mắc béo phì và enzym gan (AST, ALT, GGT) cao hơn so với bệnh nhân có xơ hóa gan nhẹ nhưng chỉ có nồng độ GGT cao hơn có ý nghĩa ($p = 0,04$). Triglyceride là yếu tố độc lập dự đoán xơ hóa gan tiến triển trên bệnh nhân rối loạn lipid máu có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ($p = 0,01$, OR = 1,32, KTC 95%: 1,05-1,65). **Kết luận:** Bệnh nhân rối loạn lipid máu có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu chiếm tỷ lệ cao. Nồng độ triglyceride máu là yếu tố độc lập dự đoán xơ hóa gan tiến triển trên nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, fibroScan.

Summary

Objective: Survey on factors related to the degree of steatosis and liver Fibrosis in patients with lipid metabolism disorders, who had non-alcoholic fatty liver disease at 175 Military Hospital. **Subject and method:** Retrospective study on 201 patients with lipid metabolism disorders who examined at 175 Military Hospital from January 2019 to July 2020. A survey was conducted to investigate the factors associated with the severity of steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease determined by using fibroscan. **Result:** The results showed that 80.6% of patients with lipid metabolism

Ngày nhận bài: 12/12/2023, ngày chấp nhận đăng: 25/12/2023

Người phản hồi: Đào Đức Tiến, Email: ddtien1101@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

disorders had non-alcoholic fatty liver disease, with 51.85% of them having steatohepatitis. The majority (93.21%) of patients were in the mild stage of liver fibrosis, while 4.32% had significant liver fibrosis and 2.47% had advanced liver fibrosis. Patients with significant liver fibrosis were found to be older, have a higher BMI, waist circumference, and obesity, as well as elevated liver enzymes (AST, ALT, GGT) compared to those with mild liver fibrosis. However, only high GGT levels were significantly different ($p = 0.04$). Triglycerides were identified as an independent factor predicting progressive liver fibrosis in dyslipidemia patients with non-alcoholic fatty liver disease ($p = 0.01$, OR = 1.32, 95% CI: 1.05-1.65). *Conclusion:* Patients with lipid metabolism disorder had a high prevalence of non-alcoholic fatty liver disease. The serum triglycerides concentration has been identified as an independent factor that predicts the progression of liver fibrosis in this particular group of patients.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Fibroscan.

1. Đặt vấn đề

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic fatty liver disease- NAFLD) gần đây đang trở thành bệnh lý khá phổ biến và đang có xu hướng ngày càng tăng trên thế giới [7]. Bệnh thường có biểu hiện âm thầm, không có triệu chứng đặc hiệu. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có mối liên quan mật thiết đến béo phì, sự đề kháng insulin, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa lipid và là yếu tố nguy cơ độc lập biến cố tim mạch [6]. Gan đóng vai trò trung tâm trong quá trình chuyển hóa lipoprotein đồng thời gan còn là nơi chuyển hóa chính các chất béo trung tính thay thế và đặc biệt là cholesterol. Do đó, có mối liên hệ phức tạp giữa rối loạn chức năng chuyển hóa ở gan trong NAFLD và sự thay đổi quá trình chuyển hóa và thành phần lipoprotein. Do vậy, sự hiểu biết rõ ràng hơn về gan nhiễm mỡ và rối loạn chuyển hóa lipid không chỉ có thể kiểm soát hạn chế tổn thương gan tiến triển mà còn dự phòng các biến cố tim mạch. Tầm soát bệnh gan nhiễm mỡ là cần thiết trên những bệnh nhân (BN) có rối loạn chuyển hóa lipid máu (RLLPM) giúp bác sĩ đánh giá tình trạng xơ hóa gan tiến triển cũng như kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch. Tại Bệnh viện Quân y 175, bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu đến khám và điều trị ngày càng nhiều, tuy nhiên việc tầm soát, quản lý bệnh gan nhiễm mỡ ở các BN này vẫn chưa được quan tâm nhiều. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Khảo sát các yếu tố liên quan đến mức độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu tại Bệnh viện Quân y 175.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

BN có rối loạn chuyển hóa lipid máu từ 18 tuổi trở lên, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2020.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện, 201 BN rối loạn chuyển hóa lipid máu trong thời gian nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

BN được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa lipid máu dựa vào tiền căn có rối loạn lipid máu đang điều trị thuốc hạ mỡ máu hoặc khi kết quả xét nghiệm có bất thường một trong những thành phần lipid theo phân loại NCEP-ATP III (2005) và không có nguyên nhân gây gan nhiễm mỡ thứ phát và bệnh gan mạn tính khác. Chẩn đoán gan nhiễm mỡ khi có chỉ số CAP > 233dB/m.

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ (NASH) trong nghiên cứu: khi BN có bằng chứng nhiễm mỡ trên FibroScan/CAP và có một trong 2 tiêu chuẩn sau [1].

AST, ALT tăng sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây tăng men gan khác.

Đánh giá xơ hóa gan trên FibroScan từ F2 trở lên và không có nguyên nhân nào gây viêm gan mạn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp thực hiện FibroScan cho kết quả không giá trị (cổ trướng, ứ mật, đợt bùng phát viêm gan, kết quả đo Fibroscan không đáng tin cậy). Có

nguyên nhân khác gây nhiễm mỡ gan (vi rút viêm gan B, C; rượu...).

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

Bệnh nhân vào viện được đánh giá: Tuổi, giới, BMI, các bệnh lý kết hợp, công thức máu, chỉ số lipid máu, enzym gan (AST, ALT, GGT).

Thực hiện đo Fibroscan đánh giá độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan.

Đối với các trường hợp hồi cứu: Số liệu thu thập trên bệnh án và trao đổi thông tin qua điện thoại.

Khảo sát mối tương quan giữa độ nhiễm mỡ gan, độ xơ hóa gan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn lipid máu có bệnh gan nhiễm mỡ.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm dân số

Về tuổi, giới: Tuổi trung bình $61,33 \pm 11,22$, với tỷ lệ nữ/nam: 1,16/1.

Bệnh nhân rối loạn lipid máu có NAFLD chiếm tỷ lệ rất cao (80,6%). Với giá trị CAP trung bình $289,07 \pm 35,98$ dB/m (lớn nhất: 386dB/m; nhỏ nhất: 236dB/m).

Các mức độ nhiễm mỡ gan lần lượt là S1 chiếm 35,80%, S2 chiếm 30,86% và S3 chiếm 33,34%.

Trong 162 BN NAFLD, chúng tôi ghi nhận có 84 bệnh nhân có NASH (51,85%), trong đó chủ yếu tăng ALT (65 trường hợp) chiếm 77,38%. 19 trường hợp có AST tăng nhưng ALT không tăng.

Bảng 1. Phân loại giai đoạn xơ hóa gan trên FibroScan

Giai đoạn xơ hóa gan	n = 162	Tỷ lệ %
F0, F1	151	93,21
F2	7	4,32
F3	3	1,85
F4	1	0,62
Giá trị trung bình	$5,03 \pm 1,44$ kPa	

Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn xơ hóa F0, F1. Xơ hóa gan tiến triển (F3, F4) chiếm 2,47%.

Bảng 2. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa bệnh nhân có xơ hóa gan đáng kể (F2, F3, F4) và xơ hóa gan nhẹ

Đặc điểm	BN có xơ hóa gan đáng kể (n = 11)	BN có xơ hóa gan nhẹ (n = 151)	Trị số p
Tuổi (năm)	$65,09 \pm 9,57$	$60,84 \pm 11,56$	0,24
Nam (%)	45,5	46,4	0,95
THA (%)	63,6	53,6	0,52
BMI (kg/m ²) ($\bar{X} \pm SD$)	$24,05 \pm 2,83$	$23,88 \pm 2,2$	0,81
Vòng eo (cm) ($\bar{X} \pm SD$)	$87 \pm 6,05$	$84,8 \pm 6,66$	0,29
ĐTĐ típ 2 (%)	45,5	49,0	0,82
Béo phì (%)	36,4	32,5	0,75
Béo phì trung tâm (%)	63,6	57,6	0,76
Cholesterol (mmol/l)	$5,22 \pm 1,99$	$5,64 \pm 1,46$	0,38
Triglyceride (mmol/l)	$4,55 \pm 4,33$	$3,33 \pm 2,54$	0,12
LDL-C (mmol/l)	$2,99 \pm 0,98$	$3,33 \pm 1,07$	0,33
ALT (U/L)	$33,66 \pm 18,03$	$33,6 \pm 32,74$	0,4
AST (U/L)	$29,05 \pm 7,38$	$27,7 \pm 15$	0,12
GGT (U/L)	91,4 (13,73-169,06)	58,53 (47,03-70,04)	0,04
Tiểu cầu (G/L)	$263,82 \pm 57,41$	$253,01 \pm 57,45$	0,58
CAP (dB/m)	$307,6 \pm 38,96$	$287,72 \pm 35,51$	0,08

Nhận xét: BN xơ hóa gan đáng kể có tuổi, BMI, vòng eo cao hơn, mắc béo phì và enzym gan cao hơn so với bệnh nhân có xơ hóa gan nhẹ. Tuy nhiên, chỉ có GGT là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,04$).

Bảng 3. Phân tích đơn biến yếu tố dự đoán xơ hóa gan đáng kể

Yếu tố nguy cơ	OR	KTC 95%	Giá trị p
Tuổi	1,03	0,97-1,09	0,23
Giới tính	0,96	0,28-3,29	0,95
BMI	1,03	0,78-1,36	0,81
Béo phì	1,19	0,33-4,25	0,79
Vòng eo	1,05	0,96-1,15	0,28
Tăng huyết áp	1,51	0,42-5,38	0,52
Cholesterol	0,82	0,54-1,25	0,37
LDL	0,72	0,38-1,38	0,33
Triglyceride	1,12	0,95-1,33	0,16
ALT	1,0	0,98-1,01	0,99
AST	1,0	0,96-1,04	0,76
GGT	1,0	0,99-1,01	0,17
Tiểu cầu	1,0	0,99-1,01	0,54

Nhận xét: Phân tích đơn biến, không có yếu tố độc lập nào dự đoán xơ hóa gan đáng kể trên bệnh nhân RLLM có NAFLD.

Bảng 4. Phân tích đơn biến yếu tố dự đoán xơ hóa gan tiến triển

Yếu tố nguy cơ	OR	KTC 95%	Giá trị p
Tuổi	1,08	0,97-1,19	0,14
Giới tính	1,16	0,16-8,47	0,88
BMI	1,03	0,66-1,61	0,87
Béo phì	0,68	0,07-6,7	0,74
Vòng eo	1,07	0,93-1,24	0,31
THA	2,57	0,26-25,3	0,41
Cholesterol	1,11	0,57-2,14	0,74
LDL	1,03	0,35-2,99	0,95
Triglyceride	1,25	1,01-1,53	0,03
ALT	0,95	0,86-1,06	0,38
AST	0,96	0,85-1,09	0,59
GGT	1,0	0,98-1,01	0,93
Tiểu cầu	0,99	0,97-1,01	0,55

Nhận xét: Phân tích đơn biến, yếu tố độc lập với xơ hóa gan tiến triển trên BN RLLM có NAFLD là nồng độ triglyceride.

Bảng 5. Phân tích đa biến yếu tố dự đoán xơ hóa gan tiến triển

Yếu tố nguy cơ	OR	KTC 95%	Giá trị p
Triglyceride	1,32	1,05-1,65	0,01

Nhận xét: Dựa vào kết quả phân tích đơn biến, chúng tôi đưa biến có giá trị vào phân tích đa biến cho kết quả triglyceride là yếu tố độc lập dự đoán xơ hóa gan tiến triển trên BN RLLM có NAFLD.

4. Bàn luận

Tuổi trung bình dân số nghiên cứu của chúng tôi là $61,33 \pm 11,22$ với tỷ lệ nữ/nam là 1,16:1 khá đồng đều giữa 2 giới. Tỷ lệ bệnh nhân rối loạn lipid máu được chẩn đoán NAFLD là 80,60% với chỉ số CAP trung bình $289,07 \pm 35,98$ dB/m ở các mức độ nhiễm mỡ gan S1: 35,8%; S2: 30,86% và S3: 33,34%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả Hu Yue-Yan (2018) và Fabrellas N (2018), tỷ lệ BN NAFLD lần lượt là 45,52%; 63,15%. Khác biệt có thể do cỡ mẫu của các tác giả lớn, đối tượng nghiên cứu gồm những người thuộc dân số chung, ngoài ra có thể còn ảnh hưởng bởi yếu tố sắc tộc. Thêm vào đó ngưỡng cắt của CAP trong nghiên cứu của chúng tôi là 233dB/m thấp hơn so với nghiên cứu của hai tác giả trên [2], [3]. Tỷ lệ bệnh nhân NASH trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm hơn một nửa số bệnh nhân NAFLD (51,85%). Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng NASH có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đáng kể, tăng nguy cơ mắc các bệnh đi kèm và tạo ra gánh nặng ngày càng tăng cho những người được ghép gan [5]. Độ xơ hóa gan trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,03 \pm 1,44$ kPa, với hầu hết ở giai đoạn chưa xơ hóa gan hoặc xơ hóa nhẹ không đáng kể (F0-F1) chiếm 93,21% cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Fabrellas [2]. Về mức độ xơ hóa gan tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 bệnh nhân chiếm 2,47%.

Khi so sánh các giai đoạn xơ hóa giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có NAFLD chúng tôi thấy tỷ lệ các giai đoạn xơ hóa ở BN có NAFLD cao hơn đáng kể so với BN không có NAFLD. Điều đó chứng tỏ sự hiện diện của NAFLD ở BN RLLM đưa đến nguy cơ xơ hóa gan cao hơn những BN RLLM không có NAFLD.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có xơ hóa gan đáng kể có nồng độ GGT cao hơn so với bệnh nhân không có xơ hóa gan đáng kể. Trong khi đó không có sự khác biệt giữa BMI, vòng eo, béo phì trung tâm, độ nhiễm mỡ gan và nồng độ ALT giữa 2 nhóm. Kết quả này có sự khác biệt đối với nghiên cứu của tác giả Fabrellas (2018) [2] khi ở bệnh nhân có xơ hóa gan đáng kể thì các chỉ số này đều cao hơn so với bệnh nhân không có xơ hóa gan đáng kể. Sự khác biệt có thể do đối tượng nghiên cứu của tác giả là những bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa với tỷ lệ bệnh nhân có RLLM là 70%, cũng như cỡ mẫu lớn hơn và điểm cắt đánh giá xơ hóa gan đáng kể của tác giả chia thành 2 loại: > 7kPa với đầu dò M, > 6,2kPa với đầu dò XL.

Sau khi phân tích, chúng tôi không tìm thấy yếu tố nào dẫn đến xơ hóa gan đáng kể trên bệnh nhân RLLM có NAFLD. Hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá yếu tố dự báo xơ hóa gan đáng kể trên bệnh nhân RLLM có NAFLD. Khi so sánh nghiên cứu của tác giả Fabrellas [2] trên nhóm bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa có sự khác biệt. Kết quả của tác giả chỉ ra trong phân tích đơn biến ĐTD típ 2, béo phì, BMI, vòng bụng, glucose, nồng độ ALT và chỉ số CAP là những yếu tố dự báo độc lập xơ hóa gan đáng kể trên nhóm bệnh nhân HCCH có NAFLD. Sự khác biệt trên ngoài đối tượng nghiên cứu của Fabrellas là những bệnh nhân HCCH, có lẽ do một phần cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn nên chưa mang tính đại diện cho một quần thể bệnh nhân rối loạn lipid máu. Trong nhóm xơ hóa gan tiến triển, chúng tôi thấy nồng độ triglyceride là yếu tố độc lập dự đoán xơ hóa gan tiến triển trên bệnh nhân RLLM có NAFLD. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Mendez D [4] khi đánh giá các yếu tố nguy cơ dự báo xơ hóa gan tiến triển ở cộng đồng dân cư Mexico mắc NASH bằng mô bệnh học đã chỉ ra rằng rối loạn lipid máu là một yếu tố chính dự báo xơ hóa gan tiến triển. Hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá yếu tố dự đoán xơ hóa gan tiến triển trên BN RLLM có NAFLD. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu khác trong tương lai để đánh giá và khẳng định vai trò của việc tầm soát xơ hóa gan tiến triển ở nhóm BN RLLM có NAFLD. Những BN có xơ hóa gan

tiến triển cần phải được theo dõi và điều trị sớm trước khi bệnh tiến triển thành xơ gan.

5. Kết luận

Bệnh nhân rối loạn lipid máu có NAFLD chiếm tỷ lệ cao, trong đó có tới hơn một nửa bệnh nhân mắc viêm gan nhiễm mỡ và hầu hết ở giai đoạn xơ hóa gan nhẹ. Bệnh nhân ở giai đoạn xơ hóa gan đáng kể có nồng độ GGT cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân xơ hóa gan nhẹ. Nồng độ triglyceride máu là yếu tố độc lập dự đoán xơ hóa gan tiến triển trên BN RLLM có NAFLD.

Tài liệu tham khảo

1. Adams LA, Feldstein AE (2011) *Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis*. J Dig Dis 12(1): 10-16.
2. Fabrellas N, Hernández R, Graupera I, Solà E, Ramos P, Martín N, Sáez G, Simón C, Pérez A, Graell T, Larrañaga A, Garcia M, de la Arada A, Juanola A, Coiduras A, Duaso I, Casado A, Martín J, Ginès M, Moreno N, Gema Perez A, Martí L, Bernat M, Sola M, Olivé C, Solé C, Ginès P (2018) *Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study*. PLoS One 13(9):e0200656. doi: 10.1371/journal.pone.0200656..
3. Hu YY, Dong NL, Qu Q, Zhao XF, Yang HJ (2018) *The correlation between controlled attenuation parameter and metabolic syndrome and its components in middle-aged and elderly nonalcoholic fatty liver disease patients*. Medicine (Baltimore) 97(43):e12931.
4. Méndez-Sánchez N, Cerda-Reyes E, Higuera-de-la-Tijera F, Salas-García AK, Cabrera-Palma S, Cabrera-Álvarez G, Cortez-Hernández C, Pérez-Arredondo LA, Purón-González E, Coronado-Alejandro E, Panduro A, Rodríguez-Hernández H, Cruz-Ramón VC, Valencia-Rodríguez A, Qi X, Hamdan-Pérez N, Aguilar-Olivos NE, Barranco-Fragoso B, Ramírez-Pérez O, Vera-Barajas A (2020) *Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-*

- alcoholic steatohepatitis*. F1000Res 9:56. doi: 10.12688/f1000research.21918.1.
5. Tapper EB, Fleming C, Rendon A et al (2022) *The Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review of Epidemiology Studies*. Gastro Hep Advances 1(6): 1049-1087.
 6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C (2016) *Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis*. J Hepatol 65(3): 589-600.
 7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016) *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology 64(1): 73-84.