NHẬN XÉT TÌNH TRẠNG ĐỀ KHÁNG INSULIN TRÊN BỆNH NHÂN GAN NHIỄM MỠ

Phan Diễm Quỳnh¹, Đỗ Trung Quân^{1,2}

1. Trường Đại học Y Hà Nội

2. Bệnh viện Bạch Mai

DOI: 10.47122/vjde.2020.41.16

ABSTRACT

Survey on insulin resistance in patient with nonalcoholic fatty liver disease

Introduction: Survey on insulin resistance in patient with nonalcoholic fatty liver disease. **Subject and method:** A total of 40 examined patients in Bachmai hospital Consultation Center with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) were enroll in this cross sectional study from February 2020 to July 2020. **Result:** In this cross sectional study, the prevalence of insulin resistance was 77.5% in NAFLD subjects, the increased risk of insulin resistance was associated with NAFLD classification (class 1, 2, 3 is 3.89 ± 2.43 ; 4.68 ± 2.97 ; 6.66 ± 1.99 , respectively), the result had statistically significant ($P < 0.05$). The risk of insulin resistance was significant higher in group with clinical features such as NAFLD Class 2,3, obesity, overweight, and also surge in group whom paraclinical tests results showed abnormality such as impaired fasting glucose, dyslipidemia (high total cholesterol level, high triglyceride level, low HDL cholesterol level), and elevated liver enzymes. There were moderate correlation coefficients between HOMA-IR with classification of NAFLD, BMI, cholesterol level, and triglyceride level. Nevertheless, HOMA-IR and fasting blood glucose had a strong curvilinear relationship.

Keywords: *Insulin resistance, Nonalcoholic fatty liver disease*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét tình trạng đề kháng insulin trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang gồm 40 bệnh nhân đi khám tại khoa khám bệnh theo

yêu cầu bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2020 đến tháng 7/2020. **Kết quả:** Chỉ số kháng insulin trong nhóm đối tượng nghiên cứu là 77,5%, chỉ số kháng insulin tăng dần theo mức độ gan nhiễm mỡ (độ 1, 2, 3 lần lượt là $3,89 \pm 2,43$; $4,68 \pm 2,97$; $6,66 \pm 1,99$) có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Tình trạng kháng insulin tăng ở một số nhóm bệnh nhân có đặc điểm lâm sàng như gan nhiễm mỡ độ 2, độ 3, thừa cân và béo phì. Tỷ lệ kháng insulin cũng tăng ở nhóm có chỉ số cận lâm sàng như rối loạn dung nạp glucose máu lúc đói, rối loạn lipid máu (tăng cholesterol toàn phần, tăng triglycerid, giảm HDL-cholesterol) và tăng men gan. Có mối tương quan trung bình giữa chỉ số HOMA-IR với mức độ gan nhiễm mỡ, chỉ số BMI, cholesterol toàn phần, triglycerid và mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số HOMA-IR với nồng độ glucose máu lúc đói.

Từ khóa: *đề kháng insulin, gan nhiễm mỡ.*

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Trung Quân

Ngày nhận bài: 15/8/2020

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2020

Ngày duyệt bài: 10/10/2020

Email: dotrungquandiab@yahoo.com

Điện thoại: 0985111666

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan nhiễm mỡ không do rượu là một vấn đề sức khỏe cộng đồng đáng được quan tâm vì đây là một bệnh phổ biến có tỷ lệ mắc cao, có khả năng tiến triển hành viêm gan do thoái hóa mỡ, viêm gan mạn, xơ gan và ung thư gan [1]. Khoảng 2-3% dân số nói chung được ước tính là bị gan nhiễm mỡ không do rượu có thể tiến triển đến xơ gan và ung thư gan.[2]

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng đề kháng insulin, béo phì và rối loạn chuyển hóa lipid có mối liên quan mật thiết đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu[3],[4],[5],[6].

Trên thế giới đã có nhiều công trình

nghiên cứu về đề kháng insulin trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu. Tuy nhiên ở Việt Nam vấn đề này chưa được quan tâm để cung cấp cho thầy thuốc lâm sàng và bệnh nhân thấy vai trò quan trọng của đề kháng insulin trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nhận xét tình trạng đề kháng insulin trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu”** với 2 mục tiêu:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu.

2. Mối liên quan của đề kháng insulin và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân đến khám tại Khoa khám bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2020 đến tháng 7/2020, gồm 40 bệnh nhân đi khám sức khỏe được chẩn đoán gan nhiễm mỡ qua hình ảnh siêu âm ổ bụng tổng quát là hình dựa vào hình ảnh gan tăng âm (hình ảnh “gan sáng”) so với chủ mô thận, khó nhận ra cấu trúc mạch máu trong gan. Các bệnh nhân cũng được loại trừ tiền sử nghiện rượu, uống rượu thường xuyên hoặc gần đây uống hơn 140 gram ethanol đối với nam giới và 70 gram ethanol đối với nữ giới mỗi tuần, nhiễm viêm gan virus B, C, viêm gan, xơ gan, các bệnh lý về gan và đường mật khác, mắc các bệnh lý nội tiết, đái tháo đường, sử dụng các chất gây độc cho gan, có rối loạn chuyển hóa sắt, đồng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, khai thác các yếu tố nguy cơ, đo chiều cao, cân nặng và được làm đầy đủ các xét nghiệm sau: định lượng nồng độ insulin, glucose máu lúc đói, các thành phần lipid máu (cholesterol, triglycerid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), các thành phần men gan (AST, ALT, GGT), siêu âm ổ bụng đánh giá độ gan nhiễm mỡ. Các xét nghiệm được lấy mẫu, mẫu máu không đông, bệnh nhân nhịn ăn ít

nhất 8 giờ. Số liệu ghi theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

Bệnh nhân được đo các chỉ số nhân trắc: chiều cao, cân nặng theo phương pháp nhân trắc học thông thường. Tính chỉ số khối cơ thể (BMI) theo công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{cân nặng(kg)}}{[\text{chiều cao(cm)}]^2}$$

Phân loại BMI theo phân loại về thừa cân béo phì của châu Á năm 2000: nhẹ cân(BMI<18,5); bình thường(18,5-22,9); thừa cân(23-24,9); béo phì (≥ 25) [7].

Nồng độ insulin được đo bằng phương pháp điện hóa phát quang bằng máy Cobas8K4, đơn vị là uU/mL, nồng độ glucose được đo bằng phương pháp điện hóa phát quang bằng máy Cobas8K2, đơn vị là mmol/L.

Chẩn đoán rối loạn dung nạp glucose máu lúc đói theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tiền đái tháo đường năm 2020 của Bộ Y tế: Glucose huyết tương lúc đói từ 5,6–6,9 mmol/L (100-125 mg/dL) [8].

Đánh giá tình trạng đề kháng insulin bằng chỉ số HOMA-IR theo Mathews DS và CS 1985[9]: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulin(uU/mL)} \times \text{glucose (mmol/L)}}{22,5}$; được nhận định là kháng insulin khi $\text{HOMA-IR} \geq 2,53$.

Các thành phần lipid máu (cholesterol, triglycerid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), các thành phần men gan (AST, ALT, GGT) theo phương pháp quang phổ.

Chẩn đoán rối loạn lipid máu theo khuyến cáo của Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam năm 2010, khi có rối loạn một trong những thành phần lipid máu cơ bản như: cholesterol toàn phần $\geq 5,1$ mmol/L, triglycerid máu $\geq 1,7$ mmol/L, LDL-cholesterol: $\geq 3,3$ mmol/L, HDL-cholesterol ở nam giới < 1 mmol/L, ở nữ giới $< 1,3$ mmol/L [10].

Chẩn đoán tăng men gan khi: đo hoạt độ men AST: nam < 37 U/L, nữ < 32 U/L, ALT: nam < 41 U/L, nữ < 31 U/L, GGT: nam 8-61 U/L, nữ: 5-36 U/L, được chẩn đoán tăng men gan khi một trong các men gan tăng ≥ 3 lần giá trị bình thường.

Siêu âm ổ bụng đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ (GNM) theo 3 mức độ[11]:

- GNM độ I: Gia tăng nhẹ độ hồi âm lan

tỏa nhu mô gan, mức độ hút âm chưa đáng kể, vẫn còn xác định được cơ hoành và các đường bờ tĩnh mạch cửa trong gan.

- GNM độ II: Gia tăng độ hồi âm lan tỏa của nhu mô, khả năng xác định được cơ hoành và các đường bờ tĩnh mạch trong gan bị giảm nhiều.

- GNM độ III: Gia tăng rõ rệt độ hồi âm lan tỏa nhu mô gan, mức độ hút âm tăng mạnh đến mức khó xác định được cơ hoành và các đường bờ tĩnh mạch trong gan.

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm Stata 14.0 và Exel 16.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ

Nhóm chỉ số nghiên cứu		Nữ		Nam		Chung (n = 40)		p
		n = 22	Tỷ lệ %	n = 18	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tuổi	23 – 39	5	22,73	5	27,78	10	25	0,686
	40 – 59	12	54,54	11	61,11	23	57,5	
	≥ 60	5	22,73	2	11,11	7	17,5	
	Tuổi TB	49,4 ± 5,2		45,7 ± 4,4		47,75 ± 3,39		0,2796
	Tuổi min	23		30		23		
	Tuổi max	64		64		64		
BMI	Bình thường	4	18,18	4	22,22	8	20	0,095
	Thừa cân	6	27,27	10	55,56	16	40	
	Béo phì	12	54,55	4	22,22	16	40	
	BMI TB	25,3 ± 1,4		24,2 ± 0,98				0,1116

Nhận xét: Sự khác biệt về tỷ lệ mắc GNM ở giới nam và nữ theo phân loại nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p = 0,686 > 0,05$).

Sự khác biệt về tỷ lệ mắc GNM ở giới nam và giới nữ theo phân loại BMI không có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p = 0,095 > 0,05$).

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu

Biểu đồ 3.1. Mức độ gan nhiễm mỡ qua siêu âm ổ bụng.

Nhận xét: Bệnh nhân GNM độ 2 có số mắc nhiều nhất với 18 bệnh nhân (chiếm 45% trong tổng số mắc GNM). Số bệnh nhân GNM độ 1 và độ 3 lần lượt là 10 và 12 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ lần lượt là 25% và 30% trong tổng số mắc GNM).

Bảng 3.2. Đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ

Phân loại	Nam (n=18)		Nữ (n=22)		Chung (n=40)		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Bình thường	3	16,67	7	31,82	10	25	0,464
RLGNLD	15	83,33	15	68,18	30	75	
Tăng Cholesterol	11	61,11	17	77,27	28	70	0,315
Tăng Triglyceride	10	55,56	12	54,55	22	55	1,000
Tăng LDL – C	6	33,33	4	18,18	10	25	0,3
Giảm HDL – C	7	38,89	9	40,91	16	40	1,000
RLLP máu	13	72,22	18	81,82	31	77,5	0,705

Nhận xét: Tỷ lệ rối loạn glucose máu lúc đói của bệnh nhân nam và nữ là như nhau do sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,464 > 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân GNM có tình trạng rối loạn glucose máu lúc đói là 75%, cao gấp 3 lần tỷ lệ bệnh nhân GNM không có tình trạng rối loạn glucose máu lúc đói.

Bảng 3.3. Nồng độ insulin và chỉ số kháng insulin ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ

Phân loại	Insulin (n=40)		HOMA – IR (n=40)	
	$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p
GNM độ I	14,11 $\pm$ 7,68	0,031	3,89 $\pm$ 2,43	0,029
GNM độ II	17,11 $\pm$ 9,30		4,68 $\pm$ 2,97	
GNM độ III	23,13 $\pm$ 5,04		6,66 $\pm$ 1,99	
Chung	17,49 $\pm$ 8,41		4,88 $\pm$ 2,72	

Nhận xét:

Nồng độ insulin và chỉ số kháng insulin HOMA – IR trung bình ở bệnh nhân GNM lần lượt là: 17,49 $\pm$ 8,41 μ UI/ml và 4,88 $\pm$ 2,72. Sự khác biệt về nồng độ insulin và chỉ số HOMA – IR trung bình theo mức độ GNM có ý nghĩa thống kê với p là lượt là 0,031 và 0,029 ($< 0,05$). Nồng độ insulin và chỉ số HOMA – IR trung bình tăng lên theo mức độ gan nhiễm mỡ, theo đó gan nhiễm mỡ độ 1 có nồng độ insulin và chỉ số HOMA – IR trung bình thấp nhất, tiếp theo là độ 2 và cao nhất là độ 3.

3.2. Mối liên quan giữa đề kháng insulin và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ

Bảng 3.4. Liên quan giữa đề kháng insulin và một số yếu tố liên quan

Nhóm chỉ số nghiên cứu	Có kháng insulin		Không kháng insulin		OR (CI;95%)	p
	n	%	n	%		
GNM độ II,III	22	88	3	12	4,89 (0,79-35,42)	0,0498
GNM độ I	9	60	6	40		
BMI $\geq$ 23	26	81,25	6	18,75	2,6 (0,31-18)	0,2450
BMI $<$ 23	5	62,50	3	37,5		
Có RLGMLD	25	83,33	5	16,67	3,33 (0,49-21,00)	0,1380

Không RLGMLD	6	60	4	40		
Có rối loạn lipid máu	26	83,87	5	16,13	OR = 4,16 (0,58-27,61)	0,0942
Không có rối loạn lipid máu	5	55,56	4	44,44		
Tăng cholesterol	24	85,71	4	14,29	OR= 4,23 (0,68-27,33)	0,0715
Không có tăng cholesterol	7	58,53	5	41,67		
Tăng triglycerid	19	86,36	3	13,64	OR= 3,17 (0,53-22,68)	0,1315
Không tăng triglycerid	12	66,67	6	33,33		
Tăng LDL- C	7	70	3	20	OR= 0,58 (0,093-4,595)	0,3986
Không tăng LDL-C	24	80	6	30		
Giảm HDL-C	14	87,50	2	12,50	OR=2,88 (0,44-31,99)	0,1997
HDL BT	17	70,83	7	29,17		

Nhận xét: Những bệnh nhân có gan nhiễm mỡ độ II, III, thừa cân , béo phì, rối loạn dung nạp glucose máu lúc đói, và rối loạn lipid máu đều có đề kháng insulin cao hơn, đặc biệt là gan nhiễm mỡ độ II, III, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0498 < 0,05$.

Bảng 3.5. Mối tương quan giữa đề kháng insulin và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	Hệ số tương quan	p
Mức độ GNM	0,40	0,0101
Chỉ số BMI	0,36	0,0223
Glucose	0,82	0,0000
Cholesterol toàn phần	0,37	0,0199
Triglycerid	0,43	0,0057
LDL – C	0,08	0,6408
HDL – C	-0,18	0,2684

Nhận xét: Có mối tương quan tuyến tính giữa chỉ số HOMA-IR với mức độ GNM, chỉ số BMI, glucose, cholesterol toàn phần, triglyceride.

Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa chỉ số kháng insulin với mức độ gan nhiễm mỡ

Nhận xét: Chỉ số HOMA – IR và mức độ GNM có mối liên quan tuyến tính đồng biến. Các giá trị của chỉ số HOMA – IR có xu hướng quần tụ xung quanh đường thẳng có phương trình hồi quy tuyến tính $y = 2,26x + 1,13$.

Biểu đồ 3.3. Tương quan đề kháng insulin và chỉ số khối BMI

Nhận xét: Chỉ số HOMA – IR và chỉ số BMI có mối liên quan tuyến tính đồng biến. Các giá trị của chỉ số HOMA – IR có xu hướng quần tụ xung quanh đường thẳng có phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,8x - 14,61$.

Biểu đồ 3.4. Tương quan đề kháng insulin và nồng độ glucose máu lúc đói

Nhận xét: Chỉ số HOMA – IR và glucose máu lúc đói có mối liên quan tuyến tính đồng biến. Các giá trị của chỉ số HOMA – IR có xu hướng quần tụ xung quanh đường thẳng có phương trình hồi quy tuyến tính $y = 4,9x - 24,36$.

Biểu đồ 3.5. Tương quan đề kháng insulin và cholesterol toàn phần

Nhận xét: Chỉ số HOMA – IR và cholesterol toàn phần có mối liên quan tuyến tính đồng biến. Các giá trị của chỉ số HOMA – IR có xu hướng quần tụ xung quanh đường thẳng có phương trình hồi quy tuyến tính $y = 1,34x - 2,41$.

Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa đề kháng insulin và triglycerid

Nhận xét: Chỉ số HOMA – IR và triglyceride có mối liên quan tuyến tính đồng biến. Các giá trị của chỉ số HOMA – IR có xu hướng quần tụ xung quanh đường thẳng có phương trình hồi quy tuyến tính $y = 1,46x - 0,84$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình là $47,75 \pm 3,39$ tuổi, tuổi thấp nhất là 23 và cao nhất là 64. Tuổi trung bình của nam và nữ tương đương nhau.

Qua nghiên cứu 40 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận số bệnh nhân nữ là 22 trường hợp, chiếm tỷ lệ 55%, cao hơn số bệnh nhân nam. Kết quả của chúng tôi cũng như các tác giả trong và ngoài nước về GNM cho thấy bệnh thường gặp ở nữ giới nhiều hơn nam giới và

thuộc độ tuổi trung niên trở lên.

Kết quả nghiên cứu của Lê Thành Lý ghi nhận tuổi trung bình của bệnh nhân GNM là $51,48 \pm 3,23$ tuổi và tỷ số nam/nữ là 1/1,84. [12]Mark Anthony nghiên cứu trên 1102 người Philippines thấy GNM ở nữ là 71%[13].

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu này phản ánh sự phân bố tuổi trung bình và tỷ lệ giới cho thấy GNM gặp ở nữ giới nhiều hơn nam giới và đều thuộc lứa tuổi trung niên trở lên. Điều này có thể giải thích là do ở độ tuổi này, có sự thay đổi của các hormon sinh dục sẽ ảnh hưởng tới sự phân bố và tích tụ mỡ trong cơ thể và khối cơ giảm dần, khối mỡ tăng dần. Do vậy, đề kháng insulin có nguy cơ tăng theo và acid béo tự do cũng gia tăng làm dễ tích mỡ cơ quan.

Chúng tôi có 40 bệnh nhân GNM được chẩn đoán qua siêu âm, trong đó có 10 bệnh nhân GNM độ I chiếm tỷ lệ 25%, 18 bệnh nhân GNM độ II chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 45% và 12 bệnh nhân GNM độ III chiếm tỷ lệ 30%. Kết quả của chúng tôi khác biệt với nghiên cứu của Ying-Chin Lin khi nghiên cứu 4.360 trường hợp, ghi nhận tỷ lệ GNM độ I nhiều hơn độ II, III [14]. Giải thích cho sự khác biệt này có thể là do chẩn đoán GNM trên siêu âm phụ thuộc rất nhiều vào loại thể hệ máy siêu âm và bác sĩ làm siêu âm có trình độ, kỹ thuật khác nhau khi thực hiện đánh giá phân độ GNM.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu có tình trạng thừa cân và béo phì lên tới 80%, trong đó tỷ lệ này ở nữ giới là 81,82%, ở nam giới là 77,78%, trị số trung bình BMI là $24,8 \pm 0,85 \text{ kg/m}^2$. Kết quả nghiên cứu của Huỳnh Thị Bích Thủy cho thấy có 70,9% đối tượng gan nhiễmmỡ có thừa cân và béo phì, trong đó ở nam giới là 64,3% và nữ giới là 73,2%[15]. Đặc điểm béo phì chiếm tỷ lệ 60% ở bệnh nhân GNM được ghi nhận qua nghiên cứu Mark Anthony. [13] Elisabetta Bugianesi cũng cho kết quả BMI trung bình ở GNM cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [16]. Nhìn chung nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác đều cho thấy

có sự tăng trọng ở bệnh nhân GNM. Hơn phân nửa số bệnh nhân GNM có thừa cân và béo phì. Béo là thang điểm cao nhất trong sự đề kháng insulin. Các nghiên cứu cơ chế bệnh sinh gan nhiễm mỡ không do rượu cho thấy có mối liên quan mật thiết giữa béo phì và kháng insulin[17]. Thừa cân và béo phì ở bệnh nhân GNM chiếm tỷ lệ khá cao là một điều đáng lưu ý. Sự tăng trọng là yếu tố có thể kiểm soát được trong quá trình theo dõi và điều trị cũng như hỗ trợ cho chẩn đoán bệnh lý GNM qua siêu âm. Theo khuyến cáo của Hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ năm 2018, giảm cân nói chung sẽ làm giảm tình trạng nhiễm mỡ gan, có thể giảm cân bằng chế độ ăn uống giảm calo đơn thuần hoặc kết hợp với tăng cường hoạt động thể chất. Sự kết hợp giữa chế độ ăn kiêng giảm calo (giảm 500-1.000 kcal mỗi ngày) và tập thể dục cường độ vừa phải có khả năng mang lại khả năng giảm cân bền vững tốt nhất theo thời gian. Đồng thời giảm cân ít nhất 3% -5% trọng lượng cơ thể là cần thiết để cải thiện tình trạng nhiễm mỡ, nhưng cần giảm cân nhiều hơn (7% -10%) để cải thiện phần lớn các đặc điểm mô bệnh học của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bao gồm cả viêm gan nhiễm mỡ và xơ hóa gan.

Các nghiên cứu bệnh sinh GNM cho thấy có sự tăng nồng độ glucose máu ở đối tượng này, đồng thời một nghiên cứu dọc của Balkau B và cộng sự trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu trong 9 năm cho thấy một tỷ lệ khá cao tiến triển thành ĐTĐ tuýp 2, trong đó bệnh nhân có GNM mức độ vừa và nặng có nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ tuýp 2 cao gấp 9,33 lần ở nam và 36,72 lần ở nữ so với bệnh nhân có GNM mức độ nhẹ hoặc bình thường[18].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu có rối loạn glucose máu lúc đói (tiền ĐTĐ: nồng độ glucose từ 5,6 – 6,9 mmol/L) lên tới 75%. Ở GNM, khả năng ức chế sản xuất glucose ở gan của insulin bị suy yếu, dẫn đến gia tăng nồng độ đường huyết lúc đói, kích thích tụy bài tiết insulin để điều chỉnh nồng độ glucose. Điều này giải thích

vì sao tỷ lệ bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu lại có tỷ lệ rối loạn glucose máu đối cao như vậy. Tiền ĐTĐ nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời thì có thể tiến triển thành ĐTĐ thật sự. Vì thế phát hiện sớm tiền ĐTĐ có ý nghĩa hết sức quan trọng trong việc góp phần ngăn chặn tiến triển thành bệnh lý ĐTĐ sau này.

Vai trò của rối loạn lipid máu ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu, nhất là sự tăng acid béo tự do do mô mỡ tiết ra và tích tụ triglyceride trong gan làm gan nhiễm mỡ, thoái hóa mỡ đã được nhiều nghiên cứu công nhận [19],[20]. Hầu hết các nghiên cứu thấy rằng ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu thì rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ khá cao (trong đó thường tăng cholesterol toàn phần, triglyceride và giảm HDL – C)[21],[22]. Chitturi S và cộng sự đã tổng hợp các nghiên cứu thuộc khu vực châu Á-Thái Bình Dương, thấy rằng tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần là 54 – 68%, tăng triglyceride là 45 – 70% và giảm HDL – C là 12 – 51%. Tác giả Scott Rector cũng ghi nhận có sự tăng cholesterol toàn phần, triglyceride và giảm HDL – C ở đối tượng mắc gan nhiễm mỡ không do rượu [23]. Nghiên cứu của Nicola Villanova và cộng sự cũng cho thấy có 46% bệnh nhân GNM có nồng độ HDL – C thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa với $p < 0,05$ [16]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên với tỷ lệ rối loạn lipid máu chung ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu là 77,5%. Tỷ lệ rối loạn lipid máu từng thành phần lần lượt là: 70% tăng cholesterol toàn phần, 55% triglyceride, 40% giảm HDL – C.

Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn mức tăng chỉ số HOMA-IR là 2,53, dựa vào nghiên cứu của Salgado và cộng sự và nghiên cứu của Trần Kim Sơn. Theo đó giá trị $\text{HOMA-IR} \geq 2,0$ hoặc 2,5 cho thấy giá trị chẩn đoán nâng cao trong việc phân biệt người mang bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu với những người thuộc nhóm chứng. Do tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào thực hiện đánh giá để xác định chỉ số HOMA – IR giới hạn ở người bình thường tại cộng

đồng, vì vậy chúng tôi dựa theo kết quả nghiên cứu của Trần Kim Sơn, nghiên cứu trên nhóm chứng là người Việt Nam, chọn tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng là 2,53. Đây cũng chính là hạn chế của nghiên cứu này vì nhóm chứng chỉ có quy mô nhỏ, các đối tượng trong nhóm chứng có thể mắc các bệnh làm thay đổi nồng độ insulin và glucose máu nhưng chưa được phát hiện và chẩn đoán, dẫn đến nguy cơ làm sai lệch kết quả. Do đó chúng tôi đề xuất cần có thêm một nghiên cứu tiếp để đánh giá chính xác tình trạng kháng insulin ở người Việt Nam.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ insulin và chỉ số HOMA-IR trung bình lần lượt là: $17,49 \pm 8,41 \mu\text{UI/ml}$ và $4,88 \pm 2,72$; tỉ lệ kháng insulin chiếm tới 77,5%. Sự khác biệt về nồng độ insulin và chỉ số HOMA – IR trung bình theo mức độ GNM có ý nghĩa thống kê với p là lần lượt là 0,031 và 0,029 ($< 0,05$). Nồng độ insulin và chỉ số HOMA – IR trung bình tăng lên theo mức độ gan nhiễm mỡ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Trần Thừa Nguyên và cộng sự với tỉ lệ kháng insulin ở bệnh nhân GNM là 80,3% [24].

4.2. Mối liên quan giữa tình trạng kháng insulin với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu

4.2.1. Liên quan giữa kháng insulin và mức độ gan nhiễm mỡ

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ kháng insulin ở nhóm GNM vừa và nặng là 88% cao hơn so với tỉ lệ kháng insulin ở nhóm GNM nhẹ là 60%, có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ với tỉ suất chênh $\text{OR} = 4,89$ (95% dao động trong khoảng 0,79 – 35,42). Chỉ số HOMA-IR trung bình ở nhóm GNM độ 3 là $6,66 \pm 1,99$; độ 2 là $4,68 \pm 2,97$ và độ 1 là $3,89 \pm 2,43$, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p = 0,029$. Kết quả của nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Romina L và cộng sự nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu khi được tiến hành mô bệnh học chia ra làm 4 nhóm tổn thương (nhẹ, trung bình, nặng và rất nặng) so với nhóm không bị GNM có mô bệnh học gan bình thường thì chỉ số HOMA-IR ở bệnh nhân

GNM có mức độ rất nặng, nặng, trung bình và nhẹ lần lượt là: $7,9 \pm 0,3$; $3,8 \pm 0,3$; $2,8 \pm 0,3$ và $1,7 \pm 0,4$ so với nhóm bình thường ($1,1 \pm 0,1$) có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ ở nhóm tổn thương mức độ trung bình đến rất nặng [25]. Do vậy, ở bệnh nhân có gan nhiễm mỡ mức độ nặng hơn cần được quan tâm và theo dõi trong điều trị để giảm sự kháng insulin, giảm nguy cơ tổn thương tế bào gan, giảm nguy cơ phát triển bệnh ĐTĐ và bệnh tim mạch ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu.

4.2.2. Mối liên quan giữa béo phì và kháng insulin

Béo phì (nhất là béo trung tâm) là một trong những nguyên nhân quan trọng trong gan nhiễm mỡ và kháng insulin, sự giải phóng các axit béo tự do và các chất trung gian có hoạt tính sinh học từ mô mỡ (nhất là mô mỡ nội tạng) làm cho béo phì có mối liên quan mật thiết đến kháng insulin ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu [26]. Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân được đo chiều cao và cân nặng để chẩn đoán béo phì dựa vào chỉ số BMI áp dụng cho khu vực châu Á - Thái Bình Dương. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tỉ lệ kháng insulin ở nhóm bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu có BMI ≥ 23 là 81,25%, cao hơn so với tỉ lệ ở nhóm có BMI < 23 là 62,5%, với tỉ suất chênh OR = 2,6 (95% dao động trong khoảng 0,31 – 18). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Hou X và cộng sự cho thấy ở đối tượng gan nhiễm mỡ không do rượu có béo trung tâm thì nguy cơ bị hội chứng chuyển hóa có kháng insulin cao gấp 2,1 (95% dao động trong khoảng 0,6-74) lần so với nhóm không có kháng insulin.

4.2.3. Liên quan giữa kháng insulin và rối loạn lipid máu

RLLP máu (đặc biệt tăng TC và TG) là một nguyên nhân quan trọng làm GNM do tích tụ các chất béo trong tế bào gan, sự tích tụ lâu ngày cùng với RLCHLP máu, – 18). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Hou X và cộng sự cho thấy ở đối tượng gan nhiễm mỡ không do rượu có béo trung tâm thì nguy cơ bị hội chứng chuyển hóa có

kháng insulin cao gấp 2,1 (95% dao động trong khoảng 0,6-74) lần so với nhóm không có kháng insulin [27]. Coenen KR và cộng sự nghiên cứu vai trò của béo với bệnh nhân gan nhiễm mỡ và kháng insulin trên chuột, đánh giá sự kháng insulin bằng phương pháp kẹp glucose. Tác giả thấy có sự kháng insulin cao ở nhóm chuột béo bị GNM trên mô bệnh học so với nhóm chuột bình thường ($p < 0,001$) [28].

4.2.4. Liên quan giữa kháng insulin và rối loạn glucose máu lúc đói

Rối loạn glucose máu lúc đói, nhất là giảm dung nạp glucose có mối liên quan chặt chẽ đến kháng. Các nghiên cứu gần đây cho thấy ở bệnh nhân rối loạn glucose máu lúc đói hoặc giảm dung nạp glucose thì nồng độ insulin và chỉ số kháng insulin cao hơn so với nhóm bình thường. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tỉ lệ rối loạn glucose máu lúc đói ở nhóm bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu có kháng insulin là 83,33%, cao hơn so nhóm không có kháng insulin là 60% với tỉ suất chênh OR = 3,1 (CI: 1,3-7,7).

Mặt khác kết quả của nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy có mối tương quan trung bình giữa chỉ số HOMA-IR với mức độ GNM, chỉ số BMI và cholesterol toàn phần (hệ số tương quan thuận r lần lượt là: 0,4; 0,36 và 0,37) có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Có mối tương quan trung bình giữa chỉ số HOMA-IR với triglyceride (hệ số tương quan thuận r là 0,43) có nghĩa thống kê $p < 0,01$. Có mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số HOMA-IR với glucose (hệ số tương quan thuận r là 0,82) có nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả này càng khẳng định thêm mối liên quan giữa kháng insulin với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu. Do vậy, ở bệnh nhân được khám phát hiện gan nhiễm mỡ trên siêu âm, người thầy thuốc nên tiến hành đánh giá mức độ gan nhiễm mỡ và các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở đối tượng này, nhằm theo dõi và quản lý tình trạng gan nhiễm mỡ cùng với các yếu tố đi kèm theo như rối loạn lipid máu, béo phì, tăng men gan, đề kháng insulin... để điều trị bệnh nhân toàn diện.

5. KẾT LUẬN

5.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kháng insulin ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ trong nghiên cứu

- Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $47,75 \pm 3,39$; nhóm tuổi từ 40 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao (75%) (nữ mắc nhiều hơn nam).

- GNM độ 2 chiếm tỉ lệ cao nhất: 45%.
- Tỉ lệ thừa cân và béo phì: 80%.
- Tỉ lệ RLLP máu: 77,5%.
- Tỉ lệ RLGMĐ: 75%.
- Tỉ lệ tăng men gan: 67,5%.
- Tỉ lệ kháng insulin: 77,5%; chỉ số kháng insulin tăng dần theo mức độ GNM (độ 1, 2, 3 lần lượt là: $3,89 \pm 2,43$; $4,68 \pm 2,97$; $6,66 \pm 1,99$) có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

5.2. Mối liên quan giữa sự kháng insulin với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ

- Tình trạng kháng insulin tăng ở một số nhóm có đặc điểm lâm sàng: gan nhiễm mỡ độ 2 và 3, thừa cân và béo phì với tỉ suất chênh OR lần lượt là: 4,89 (CI: 0,79 – 35,42); 2,6 (CI: 0,31 – 18).

- Tỉ lệ kháng insulin tăng ở nhóm có tăng các chỉ số cận lâm sàng: nhóm rối loạn glucose máu lúc đói, rối loạn lipid máu, tăng cholesterol toàn phần, tăng triglyceride, giảm HDL – C và nhóm tăng men gan với tỉ suất chênh OR lần lượt là: 3,33 (CI: 0,49 – 21,00); 4,16 (CI: 0,58 – 27,61); 4,23 (CI: 0,68 – 27,33); 3,17 (0,53 – 22,68); 2,88 (CI: 0,44 – 31,99); 1,96 (CI: 0,31 – 11,48).

- Có mối tương quan trung bình giữa chỉ số HOMA-IR với mức độ GNM, chỉ số BMI, cholesterol toàn phần ($p < 0,05$) và triglyceride ($p < 0,01$). Có mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số HOMA-IR với glucose ($p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Perumpail B.J, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;**23**(47):p.8263-8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
2. Bellentani S, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;**28**(1):p.155-61.doi: 10.1159/000282080.
3. Vernon G, A Baranova, Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;**34**(3):p.274-85.doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
4. Khan R.S, et al. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2019;**70**(2):p.711-724. doi: 10.1002/hep.30429.
5. Kumashiro N, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;**108**(39):p.16381-5. doi: 10.1073/pnas.1113359108.
6. Vuppalanchi R and Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*. 2009;**49**(1):p.306-17. doi: 10.1002/hep.22603.
7. WHO khu vực Tây Thái Bình Dương. Khuyến nghị về chỉ tiêu phân loại thừa cân, béo phì cho cộng đồng các nước châu Á năm 2000.
8. Bộ Y tế. Quyết định số 3087/QĐ-BYT Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tiền đái tháo đường” năm 2020.
9. Matthews DR, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;**28**(7):p.412-9. doi: 10.1007/bf00280883
10. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam. <http://vnha.org.vn/tapchi/RoiLoanLipidMau.indd.pdf>.
11. Phạm Nguyễn Bảo Quân. *Siêu âm bụng tổng quát*. 2010: Nhà xuất bản Y học.

12. Lê Thành Lý. *Giá trị của chẩn đoán siêu âm hai chiều trong gan nhiễm mỡ*. Trường Đại Học Y-Dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2001.
13. De Lusong MAA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Philippines: Comparable with other nations? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2008;**14**(6):p.913.doi:10.3748/wjg.14.913.
14. Ying Chin L, et al. Risk factors and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in Taiwan. *Annals of hepatology*. 2016;**10**(2):p.125-132.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=64494>.
15. Huỳnh Thị Bích Thủy. Nghiên cứu hoạt độ transaminase, rối loạn glucose máu, lipid máu ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu. *Tạp chí Gan mật Việt Nam*. 2011;p.41-50.
16. Bugianesi E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): treatment. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004;**18**(6):p.1105-1116.doi: 10.1016/j.bpg.2004.06.025.
17. Chiang, DJ, Pritchard MT, Nagy LE. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011;**300**(5):p.G697-G702. doi: 10.1152/ajpgi.00426.2010.
18. Balkau B, et al. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French DESIR study. *BMC gastroenterology*. 2010;**10**(1):p.56. doi: 10.1186/1471-230X-10-56.
19. Neuschwander TBA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010;**52**(2):p.774-788. doi: 10.1002/hep.23719.
20. Reddy J, Sambasiva RM. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;**290**(5):p.G852-G858. doi: 10.1152/ajpgi.00521.2005.
21. Hurjui DM, et al. The central role of the non alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *The Medical-Surgical Journal*. 2012;**116**(2):p.425-431.
22. Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;**27**(1):p.91-95. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x.
23. Rector RS, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;**14**(2):p.185. doi: 10.3748/wjg.14.185.
24. Trần Thừa Nguyên, Phạm Minh. Nghiên cứu rối loạn dung nạp glucose máu trên đối tượng cao tuổi bị gan nhiễm mỡ. *Hội nghị Đái tháo Đường, Nội Tiết và rối loạn chuyển hóa miễn Trung lần thứ VI*. 2008.
25. Lomonaco R, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;**55**(5):p.1389-1397. doi: 10.1002/hep.25539.
26. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;**51**(2):p.679-689. doi: 10.1002/hep.23280.
27. Hou XH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;**26**(4):p.722-730. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06509.x.