

# PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU

## Khoa Khám Bệnh - Bệnh viện quận Tân Phú

### 1. ĐẠI CƯƠNG:

Bệnh gan nhiễm mỡ có thể đơn thuần hoặc kết hợp viêm, có thể xảy ra ở những người có sử dụng rượu hoặc không (bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu). Đây là bệnh lí có thể diễn tiến từ không triệu chứng đến có biểu hiện viêm gan (viêm gan mỡ không do rượu) và cuối cùng là xơ gan.

Viêm gan mỡ không do rượu (VGMKDR) là tình trạng viêm do tích lũy mô mỡ và xơ ở trong gan, xảy ra ở những người hầu như không uống rượu. Người ta chưa xác định được nguyên nhân chính xác của VGMKDR. Tuy nhiên, bệnh thường gặp hơn ở những người bị đái tháo đường, béo phì và đề kháng insulin.

Vi bệnh thường không triệu chứng nên chưa biết chính xác bao nhiêu người bị VGMKDR. Tuy nhiên, 7-9% dân số Hoa kỳ được chẩn đoán VGMKDR qua sinh thiết gan. Đa số bệnh nhân ở vào độ tuổi từ 40 - 60 tuổi. Nhưng bệnh cũng có thể xảy ra ở trẻ em trên 10 tuổi và tỉ lệ mắc bệnh ở nữ cao hơn nam.

Sinh bệnh học của VGMKDR vẫn chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Giả thuyết được chấp nhận rộng rãi nhất hiện nay xem đề kháng insulin là cơ chế chính dẫn đến VGNM. Vì thế, có tác giả cho rằng VGMKDR chính là biểu hiện tại gan của hội chứng chuyển hóa [13]. Sự đề kháng insulin dẫn đến tích lũy mỡ ở gan, làm cho gan nhạy cảm hơn với các tác nhân như viêm, peroxít hóa lipid, những stress oxi hóa do thiếu sắt, leptin và chất chống oxi hóa... Ngoài ra, theo nghiên cứu của B. Orlik và cs, các hormone và cytokin do tế bào mỡ tiết ra đóng vai trò trung gian giữa béo phì, đề kháng insulin và VGMKDR [16].

VGMKDR có diễn tiến lâm sàng ổn định và có tiên lượng tốt hơn VGMDR. Bệnh nhân VGMKDR có tuổi thọ trung bình thấp hơn người bình thường. Tử vong liên quan đến sự lão hóa, rối loạn dung nạp glucose hay xơ gan. Giai đoạn cuối cùng trong diễn tiến của VGMKDR là xơ gan.

Về phương diện chẩn đoán, hầu hết bệnh nhân VGMKDR không có triệu chứng đặc hiệu. Các biểu hiện có thể là mệt mỏi, khó chịu ở vùng hạ sườn phải hay gan lớn. Trong các xét nghiệm thường qui, men gan tăng ở khoảng 90% bệnh nhân VGMKDR nhưng photphatase kiềm và bilirubin thường trong giới hạn cho phép [12]. Tuy nhiên, men gan bình thường không loại trừ VGMKDR. Theo H. Rodriguez-Hernandez, có thể nhận biết sớm VGMKDR dựa vào đường máu, mỡ máu tăng hoặc tỷ AST/ALT > 1 [18].

Siêu âm: có thể cho hình ảnh tăng âm hơn do tế bào gan nhiễm mỡ, nhưng hoàn toàn không đặc hiệu, vì vậy, đây là phương tiện góp phần sàng lọc bệnh chứ không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán.

CTscan và MRI: có giá trị trong xác định tình trạng nhiễm mỡ nhưng lại không khảo sát được hiện tượng viêm hay xơ hóa.

Sinh thiết gan: là tiêu chuẩn chẩn đoán xác định VGMKDR. Tuy nhiên, lại là xét nghiệm xâm nhập và không phải cơ sở nào cũng làm được nên trong thực tế lâm sàng có thể dùng các dấu hiệu lâm sàng cũng như một số xét nghiệm cận lâm sàng gợi ý như đã nói trên để chẩn đoán sàng lọc VGMKDR.

## 2. ĐIỀU TRỊ:

Đến nay, vẫn chưa có một phác đồ cụ thể và thống nhất để điều trị VGMKDR. Mặc dù việc làm giảm các yếu tố nguy cơ như béo phì, tăng mỡ máu, đái tháo đường kiểm soát kém,... đã được đề cập nhưng vẫn chưa có một liệu pháp thực sự hiệu quả. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các biện pháp khác nhau, kể cả dùng thuốc hoặc không dùng thuốc. Hiện tại, có 4 hướng chính thường áp dụng ở giai đoạn cấp của VGMKDR, gồm: thay đổi lối sống, giảm lipid máu, tăng nhạy cảm insulin và dùng các tác nhân chống oxy hóa.

**2.1. Thay đổi lối sống:** bao gồm một chế vận động thể lực thích hợp, khẩu phần ăn hợp lý và hạn chế các yếu tố có hại như rượu, bia...

Việc giảm cân là hết sức cần thiết, nhưng cần từ từ, vì giảm cân nhanh có thể làm cho bệnh gan nặng lên. Người ta cho rằng mức độ giảm cân không nên quá 1,6kg/tuần ở người lớn. Giảm cân và tăng hoạt động thể lực có thể giúp duy trì sự cải thiện về men gan, mô bệnh học của gan và mức insulin huyết tương cũng như chất lượng sống. Kết quả này được minh chứng qua một nghiên cứu trên 799 bệnh nhân VGMKDR khi so sánh các chỉ số sinh hoá phản ánh tình trạng viêm gan, đề kháng insulin giữa nhóm có và không tập aerobic. Sự cải thiện về tình trạng nhiễm mỡ (nhưng không có viêm và xơ hóa) cùng với sự giảm các yếu tố điều hòa tổng hợp fibrinogen của gan đã được quan sát trong một năm ở những ca phẫu thuật điều trị béo phì. Trong một báo cáo khác, mức độ nhiễm mỡ và đề kháng insulin ban đầu đã giảm sau khi phẫu thuật chữa béo phì một năm [14].

**2.2. Sử dụng thuốc hạ lipid máu:** Việc sử dụng statin cũng như fibrate ở bệnh nhân VGMKDR có 2 mục tiêu là: vừa kiểm soát sự tăng lipid máu (yếu tố liên quan chặt chẽ với VGMKDR) vừa điều trị VGMKDR.

### 2.3. Các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin và một số thuốc khác:

**Metformin:** Theo một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, khả năng bình thường hóa các men gan của metformin tốt hơn so với giảm cân kết hợp vitamin E.

**Pioglitazon:** Nhiều nghiên cứu đã đánh giá vai trò của pioglitazon khi sử dụng đơn thuần hay phối hợp với tiết thực hoặc vitamin E ở bệnh nhân VGMKDR. Những nghiên cứu này đã cho thấy sự cải thiện về mặt sinh hóa cũng như mô bệnh học nhờ pioglitazon.

**Acid Ursodeoxycholic (UDCA):** Dùng Acid Ursodeoxycholic phối với vitamin E để điều trị gan nhiễm mỡ thấy rất có hiệu quả trong việc cải thiện mô học gan cũng như các chỉ số sinh hóa (theo thông tin mới từ hội nghị gan mật Châu Âu- PARIS- PHÁP ngày 13/04 - 17/04/2005).

### 2.4. Các tác nhân chống oxy hóa

**Vitamin E và C:** Dựa trên vai trò làm giảm các stress oxy hóa của vitamin E, người ta đã dùng nó cho bệnh nhân VGMKDR

## KẾT LUẬN:

Dựa trên những hiểu biết mới về sinh bệnh học và kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng, nhiều biện pháp điều trị đã được áp dụng cho bệnh nhân và bước đầu đã có một số kết quả nhất định, nhưng cho đến nay vẫn chưa có một phác đồ thật sự có hiệu quả về lâu dài. Trong thực tế, việc điều trị cần phối hợp nhiều yếu tố trong đó việc điều chỉnh các bệnh lý nền và thay đổi lối sống đóng vai trò khá quan trọng. Vì thế cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa về VGMKDR.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adams, LA, Lymp, JF, St Sauver, J, et al. The natural history of nonalcoholic Fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113.
2. Amarapurkar, DN, Hashimoto, E, Lesmana, LA, et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:788.
3. Ariz, U., et al. "Nonalcoholic steatohepatitis, animal models, and biomarkers: what is new?" *Methods Mol.Biol.* 593 (2010): 109-36.
4. Aithal, GP, Thomas, JA, Kaye, PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135:1176.
5. Belfort, R, Harrison, SA, Brown, K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297.
6. Dixon, JB, Bhathal, PS, Hughes, NR, O'Brien, PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39:1647.
7. Dufour, JF, Oneta, CM, Gonvers, JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic Acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1537.
8. Klein, S, Mittendorfer, B, Eagon, JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130:1564.
9. Laurin, J, Lindor, KD, Crippin, JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464.
10. Lavine, JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136:734.
11. Lindor, KD, Kowdley, KV, Heathcote, EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39:770.
12. Lee, RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20:594.
13. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Non-alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
14. Marchesini, G, Brizi, M, Bianchi, G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893.
15. Neuschwander-Tetri, B. A., et al. "Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* (2010).
16. Orlik, B., G. Handzlik, and M. Olszanecka-Glinianowicz. "The role of adipokines and insulin resistance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease" *Postepy Hig.Med.Dosw.(Online.)* 64 (2010): 212-19.

17. Petersen, KF, Dufour, S, Befroy, D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:603

18. Rodriguez-Hernandez, H., et al. "Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women." *Ann.Hepatol.* 9.2 (2010): 144-49.

19. Satapathy, SK, Garg, S, Chauhan, R, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1946.

20. Schuppan, D., et al. "The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis." *Liver Int.* 30.6 (2010): 795-808.

21. Sorrentino, P., et al. "Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension." *Am.J.Gastroenterol.* 105.2 (2010): 336-44.