

Trường Đại học Y Hà Nội.

6. **Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam**, Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường, Nhà Xuất bản Y học; 2018: 159.

7. **WHO** (2000). Redefining Obesity and its treatments; 2: 18.

8. **Nguyễn Thị Hồng Loan, Nguyễn Khoa Diệu Vân** (2019), thực trạng kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh, Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 9, số 1, tập 482, năm 2019, 135 – 139.

9. **Đào Bích Hoàng, Đỗ Trung Quân** (2014), Thực trạng kiểm soát đa yếu tố ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

10. **Nguyễn Văn Tuyển, Nguyễn Khoa Diệu Vân** (2017), Thực trạng kiểm soát đường huyết và yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Gang thép, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ LEPTIN HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH GAN DO RƯỢU

VŨ HOÀI THU¹, NGUYỄN QUANG DUẬT²

¹Bệnh viện Bộ Xây dựng

²Bệnh viện Quân y 103 HVQY

TÓM TẮT

Nghiên cứu trên 35 bệnh nhân bệnh gan do rượu và 31 người khỏe mạnh tình nguyện hiến máu tại BVQY 103 (nhóm này sử dụng làm nhóm chứng sinh học)

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang có nhóm chứng

Kết quả: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm bệnh là 50,5 ± 7,9.

Độ tuổi trung bình của nhóm chứng là 20,5 ± 0,7. Nhóm bệnh có BMI trung bình là 20,6 ± 3,0 kg/m², nhóm chứng có BMI trung bình là 22,2 ± 1,4 kg/m².

Nồng độ Leptin ở nhóm bị bệnh gan do rượu là 3,71 (0,73-10,83) ng/ml; nồng độ Leptin ở nhóm chứng khỏe mạnh là 0,17 (0,08-0,9) ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ có ý nghĩa thống kê giữa Leptin và chỉ số BMI ở nhóm bệnh (r= 0,41 và p< 0,05),

Không có mối liên quan với nồng độ Leptin huyết thanh với triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh.

Kết luận: - Nồng độ Leptin ở nhóm bệnh gan do rượu là 3,71 (0,73-10,83) ng/ml, nhóm chứng khỏe mạnh là 0,17 (0,08-0,9) ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p< 0,001).

- Không có mối liên quan với nồng độ Leptin huyết thanh với triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh

Từ khóa: Leptin, chỉ số khối cơ thể, xơ hóa gan.

SUMMARY

STUDY ON SERUM LEPTIN CONCENTRATION AND CORRELATION WITH CLINICAL AND SUBCLINICAL IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE PATIENTS

Study on 35 alcoholic liver disease patients and 31 healthy people volunteered to donate blood at BVQY 103 (this group used as a biological control group)

Research method: cross-sectional description with control group

Results: The average age of patients in the patient group was 50.5 ± 7.9

The mean age of the control group was 20.5 ± 0.7. The mean BMI was 20.6 ± 3.0 kg/m², and the control group had an average BMI of 22.2 ± 1.4 kg/m².

Leptin concentration in the group with alcoholic liver disease was 3.71 (0.73-10.83) ng/ml; Leptin concentration in the healthy control

Chịu trách nhiệm: Vũ Hoài Thu
Email: vuhoaithu1905@gmail.com
Ngày nhận: 08/9/2020
Ngày phản biện: 21/9/2020
Ngày duyệt bài: 05/10/2020

group was 0.17 (0.08-0.9) ng/ml. The difference was statistically significant ($p < 0.05$). There was a quite strong positive correlation with the statistically significant positive correlation between Leptin and BMI in the patient group ($r = 0.41$ and $p < 0.05$).

There was no correlation with serum Leptin concentration with clinical or subclinical symptoms in the patient group.

Conclusion: Leptin concentration in alcoholic liver disease group is 3.71 (0.73-10.83) ng/ml, healthy control group is 0.17 (0.08-0.9) ng/ml. The difference was statistically significant ($p < 0.001$).

- There is no relationship with serum Leptin concentration with clinical or subclinical symptoms in the patient group.

Keywords: Leptin, body mass index, hepatic fibrosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan do rượu đang là mối quan tâm lớn của y tế thế giới, nhất là ngày nay khi mà tỷ lệ tiêu thụ đồ uống có cồn đang ngày càng tăng trên thế giới.

Ở giai đoạn đầu của bệnh gan do rượu, nồng độ Leptin và mức Leptin tuyệt đối cao hơn so với người bình thường. Tuy nhiên, trong các giai đoạn tiến triển của bệnh, cho thấy có sự giảm đáng kể nồng độ Leptin huyết thanh và nồng độ Leptin lại liên quan đến khối lượng mỡ của cơ thể. Ikejima và cộng sự, đã chỉ ra mối liên hệ nhân quả giữa Leptin và nguyên bào sợi ở gan, gợi ý Leptin có thể là một trong những yếu tố gây bệnh cho viêm gan và xơ hóa gan ở bệnh nhân NAFLD. Saxena và cộng sự, đã công bố các cơ chế mới, theo đó Leptin ảnh hưởng đến quá trình xơ hóa gan. Vậy nồng độ Leptin huyết thanh và các giai đoạn bệnh gan do rượu có liên quan như thế nào. Ở Việt Nam đã có một số tác giả nghiên cứu nồng độ Leptin huyết thanh ở bệnh nhân béo phì, đái tháo đường, tuy nhiên nghiên cứu nồng độ Leptin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh gan do rượu còn ít. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu nồng độ Leptin huyết thanh và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh gan do rượu”.

1. Mục tiêu nghiên cứu

- Khảo sát đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm cận lâm sàng và nồng độ leptin huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm cận lâm sàng, chỉ số BMI ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 35 bệnh nhân bệnh gan do rượu giai đoạn 2,3 điều trị nội trú tại khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 trong thời gian từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020 và 31 người khỏe hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Quân y 103.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh

Gồm những bệnh nhân được chẩn đoán bệnh gan mạn tính do rượu giai đoạn 2 và giai đoạn 3 theo hướng dẫn chẩn đoán của Hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2010. Điểm số lạm dụng rượu: Đánh giá theo bộ câu hỏi AUDIT ≥ 8 điểm (đối với nam giới dưới 60 tuổi) hoặc ≥ 4 điểm (đối với nữ giới và nam giới trên 60 tuổi). Trên lâm sàng có bằng chứng của bệnh gan. Siêu âm Fibroscan: Các bệnh nhân có kết quả từ F0 đến F4 theo METAVIR. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh

Bệnh nhân đang có tình trạng chảy máu tiêu hóa nặng hoặc nhiễm trùng, nấm, virus, bệnh tự miễn. Bệnh nhân bị đái tháo đường kết hợp, hoặc nhiễm virus viêm gan virus B, C. Bệnh nhân bị tăng huyết áp kết hợp, suy thận, suy tim. Bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Trường hợp bệnh nhân bị tắc mật do sỏi hoặc bệnh lý đường mật.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

31 người khỏe mạnh tại trường Sĩ quan Lục quân 1 tham gia chương trình hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Quân y 103. Không nhiễm virus viêm gan B,C, virus HIV. Không uống rượu, không hút thuốc lá. Không bị bệnh cấp hay mạn tính như đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì...

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có nhóm chứng, chọn cỡ mẫu thuận tiện.

Phương tiện nghiên cứu

Các máy xét nghiệm tại BVQY 103, định lượng Leptin huyết thanh tại Trung tâm Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y.

Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel 2010 và SPSS 23.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	Nhóm bệnh (n=35)		Nhóm chứng (n=31)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
20			19	61,3
21			8	25,8
22			4	12,9
35 - 50	21	60,0		
51 - 70	14	40,0		
Cộng	35	100,0	31	100,0
Trung bình ± SD	50,5 ± 7,9		20,5 ± 0,7	

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm bệnh là 50,5 ± 7,9, độ tuổi trung bình của nhóm chứng là 20,5 ± 0,7. Vì là nhóm chứng sinh học, nên độ tuổi của 2 nhóm có chênh lệch nhau.

2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo BMI

Phân loại BMI (kg/m ²)	Nhóm nghiên cứu (n = 66)			
	Nhóm bệnh (n=35)		Nhóm chứng (n=31)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Gầy (< 18,5)	11	31,4	0	-
Bình thường (18,5 - < 23,0)	15	42,9	24	77,4
Thừa cân (> 23,0)	9	25,7	07	22,6
Cộng	35	100,0	31	100,0
Trung bình ± SD	20,6 ± 3,0		22,2 ± 1,4	

Nhận xét: Nhóm bệnh có BMI trung bình là 20,6 ± 3,0 kg/m².

Nhóm chứng có BMI trung bình là 22,2 ± 1,4 kg/m²

3. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo số gam rượu uống hàng ngày

Số gam rượu uống hàng ngày (gram/ngày)	Nhóm bệnh (n=35)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
54,4 - < 100	6	17,1
100 - < 200	24	68,6
200 - 360	5	14,3
Cộng	35	100,0
Trung bình ± SD	165,6 ± 64,7	

Nhận xét: Lượng rượu uống hàng ngày của nhóm bệnh gan do rượu từ 54,4 gram đến 360 gram, trung bình là 165,6 ± 64,7 gram/ngày.

4. Một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh

- Các triệu chứng cơ năng nhóm bệnh: Mệt mỏi (82,9%), chán ăn (88,6%), mất ngủ (57,1%), rối loạn tiêu hóa và tiểu vàng (42,9%), triệu chứng thực thể hay gặp là gan to (48,6%) và vàng da (48,6%).

- Phân loại giai đoạn: có 12 bệnh nhân bệnh gan do rượu giai đoạn 2 (34,3%), và 23 bệnh nhân bệnh gan do rượu giai đoạn 3 (65,7%).

- Nồng độ enzym AST trong huyết tương trung bình là 210,7 ± 189,2 UI/L nồng độ enzym ALT 75,2 ± 47,3, nồng độ enzym GGT 923,4 ± 865,4.

5. Kết quả siêu âm fibroscan trên nhóm bệnh

Siêu âm fibroscan (Kilo Pascal)	Nhóm bệnh				Cộng (n = 35)	
	Giai đoạn 2 (n = 12)		Giai đoạn 3 (n = 23)		SL	(%)
	SL	(%)	SL	(%)		
F0 đến < F1 (< 5,9 kPa)	1	8,3	0	-	1	2,9
F1 đến < F2 (≥ 5,9 - < 7,8 kPa)	2	16,7	0	-	2	5,7
F2 đến < F3 (≥ 7,8 - < 11,5 kPa)	3	25,0	0	-	3	8,6
F3 đến < F4 (≥ 11,5 - < 22,6 kPa)	6	50,0	0	-	6	17,1
F4 (≥ 22,6 kPa)	0	0,0	23	100,0	23	65,7
Cộng	12	100,0	23	100,0	35	100,0
Trung bình ± SD	12,5 ± 5,5		47,1 ± 18,3		35,2 ± 22,4	

Nhận xét: Giai đoạn xơ hóa F4 chiếm tỷ lệ cao nhất (65,7%). Giai đoạn xơ hóa nhẹ F0-F1 chiếm tỷ lệ thấp nhất (2,9%).

6. Kết quả xét nghiệm Leptin trên các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Nồng độ Leptin trong máu (ng/ml)		p ^(*)
	Nhóm 1 (n=35)	Nhóm 2 (n=31)	
Trung bình ± SD	6,8 ± 8,1	0,79 ± 1,24	0,0001
Min/ Max	0,08/32,6	0,04/5,26	
Median (Q1- Q3)	3,71 (0,73-10,83)	0,17 (0,08-0,9)	

(*): Mann-Whitney test

Nhận xét: Nồng độ Leptin ở nhóm bị bệnh gan do rượu là 3,71 (0,73-10,83) ng/ml; nồng độ Leptin ở nhóm chứng khỏe mạnh là 0,17 (0,08-0,9) ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

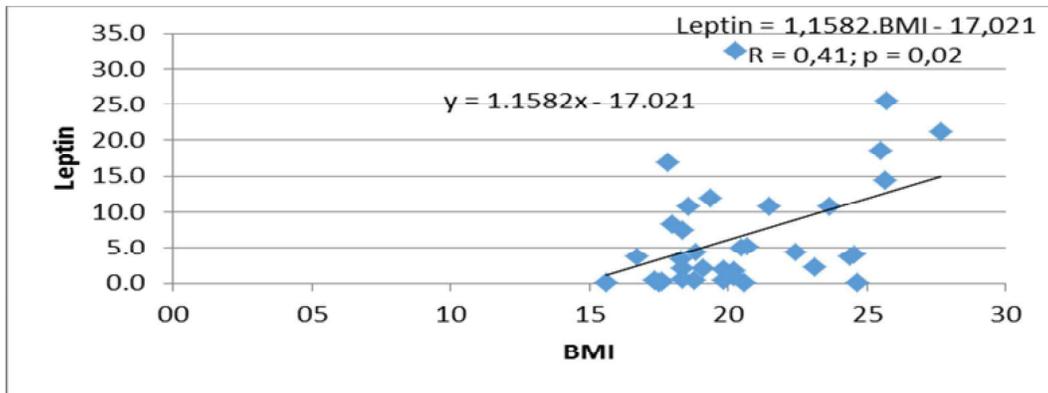
7. Liên quan giữa nồng độ Leptin huyết thanh với tuổi nhóm bệnh

Phân loại nhóm tuổi		Nồng độ Leptin trong máu (ng/ml) (n=35)			p ^(*)
		Số lượng	TB ± SD	Median (Q1-Q3)	
Nhóm tuổi	35 - 50	21	6,73 ± 8,75	3,71 (0,51-10,80)	0,711
	51 - 70	14	6,86 ± 7,11	3,90 (0,90-12,04)	

(*): Kruskal Wallis test

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Leptin huyết thanh giữa các nhóm tuổi với $p > 0,05$.

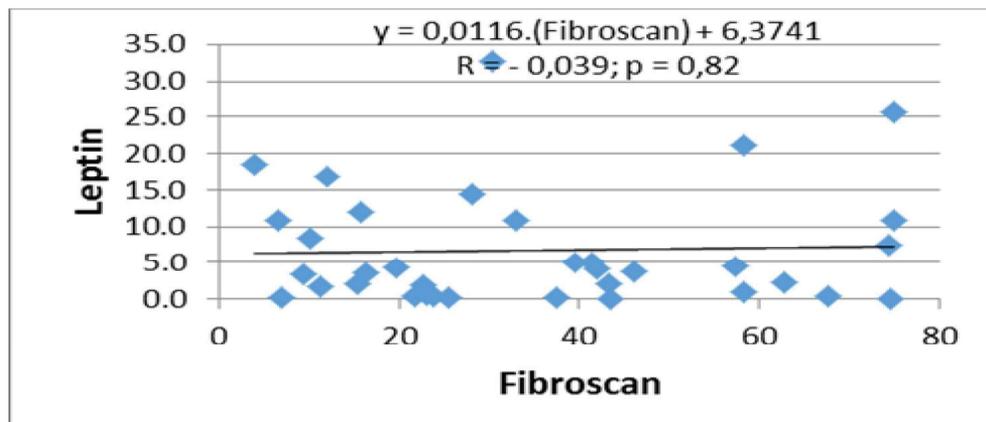
8. Liên quan giữa nồng độ Leptin và BMI trên các đối tượng nghiên cứu



Nhận xét: Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ có ý nghĩa thống kê giữa Leptin và chỉ số BMI ở nhóm bệnh ($r = 0,41$ và $p < 0,05$).

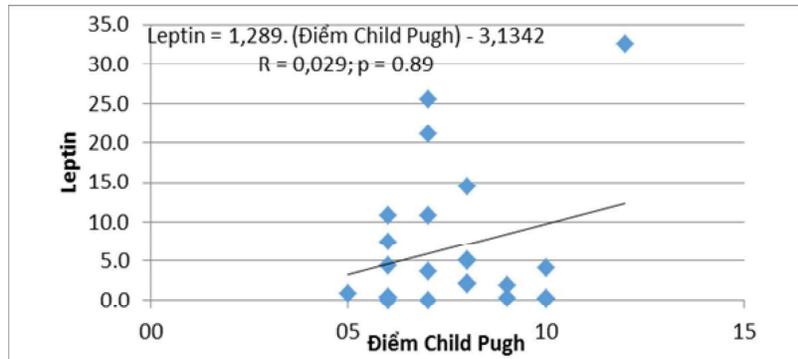
- Không có mối liên quan nồng độ Leptin huyết thanh với các triệu chứng cơ năng, và triệu chứng thực thể ở nhóm bệnh.

9. Tương quan giữa Fibroscan và Leptin ở nhóm bệnh



Nhận xét: Có mối tương quan nghịch, ít chặt chẽ, không có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Leptin huyết thanh và độ đàn hồi gan trong siêu âm Fibroscan.

10. Tương quan giữa điểm Child Pugh và Leptin ở nhóm bệnh gan do rượu giai đoạn 3 (n=23)



(Ghi chú: Spearman test)

Nhận xét: Có mối tương quan thuận, ít chặt chẽ, không có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Leptin huyết thanh và mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh ở nhóm bệnh gan do rượu giai đoạn 3

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 35 bệnh nhân bệnh gan do rượu điều trị tại khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 và 31 người khỏe mạnh hiến máu, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm cận lâm sàng và nồng độ Leptin huyết thanh

- Nam giới chiếm tỷ lệ 100%. Tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm bệnh là 50,5 ± 7,9.

- Chỉ số BMI bình thường nhóm bệnh và nhóm chứng chiếm tỷ lệ cao (42,9% và 58,1%).

- Triệu chứng lâm sàng nhóm bệnh là mệt mỏi (82,9%), chán ăn (88,6%), mất ngủ (57,1%), gan to (48,6%).

- Có sự khác biệt của triệu chứng mất ngủ và giảm cân giữa 2 nhóm bệnh gan do rượu giai đoạn 2 và 3 có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

- Số lượng HC, HST, TC nhóm bệnh chủ yếu là bình thường.

- Nồng độ AST, ALT, GGT huyết tương nhóm bệnh chủ yếu là tăng.

- Nồng độ Leptin ở nhóm bệnh là 3,71 (0,73 - 10,83) ng/ml, nhóm chứng là 0,17 (0,08-0,9) ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001)

- Độ đàn hồi gan theo Metavir trên siêu âm Fibroscan: giai đoạn xơ gan F4 chiếm tỷ lệ 65,7%, giai đoạn xơ hóa F0-F1 chiếm tỷ lệ 2,9%.

2. Mối liên quan giữa nồng độ Leptin huyết thanh với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chỉ số BMI:

- Nồng độ Leptin của nhóm bệnh tăng dần theo chỉ số BMI, nồng độ Leptin huyết thanh ở nhóm người gầy là 2,15 (0,41 - 5,59) ng/ml, ở

nhóm người BMI bình thường là 4,31 (1,32 - 7,97) ng/ml, ở nhóm BMI > 23 là 10,88 (3,71 - 18,59) ng/ml

- Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ có ý nghĩa thống kê giữa Leptin và chỉ số BMI của nhóm bệnh (r = 0,41 và p < 0,05)

- Có mối tương quan nghịch, ít chặt chẽ, không có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Leptin huyết thanh và độ đàn hồi gan trong siêu âm Fibroscan ở nhóm bệnh.

- Có mối tương quan thuận, ít chặt chẽ, không có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Leptin huyết thanh và mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh ở nhóm bệnh gan do rượu giai đoạn 3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ikejima, K., Honda, H., et al. (2001), "Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals". *Hepatology*. 34(2): p. 288-297.

2. Campillo, B., Sherman, E., et al. (2001), "Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism". *European journal of clinical nutrition*. 55(11): p. 980-988.

3. Comlekci, A., Akpınar, H., et al. (2003), "Serum leptin levels in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis". *Scandinavian journal of gastroenterology*. 38(7): p. 779.

4. Greco, A.V., Mingrone, G., et al. (2000), "Serum leptin levels in post-hepatitis liver cirrhosis". *Journal of hepatology*. 33(1): p. 38-42.

5. Võ Minh Phương, T.H.D., Nguyễn Thị Nhạn (2015), "Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Leptin, Adiponectin, hs-CRP với các thông số chỉ điểm béo phì ở người thừa cân- béo phì". *Y học Việt Nam*. Tháng 8- số 2: p. 5-10.