

VIÊM GAN VIRUT C MẠN TÍNH VÀ RỐI LOẠN LIPID

Nguyễn Ngọc Rạng

Bệnh viện An giang

Abstract:

OBJECTIVE: To describe the serum levels of lipid profiles (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides) of subjects with chronic viral hepatitis C and comparing to the healthy subjects or those suffering from viral hepatitis B or diabetes mellitus **DESIGN:** Cross sectional study **SETTING AND PARTICIPANTS:** The entire staff in the hospital was enlisted in the study during annual physical check-up in the year of 1995. **Results:** The total plasma cholesterol of persons suffering from viral hepatitis C ($4,3 \pm 0,7$ mmol/l) is lower than that of persons with diabetes mellitus ($5,9 \pm 1,6$ mmol/l; $OR=3,66; p=0.003$), persons with viral hepatitis B ($4,9 \text{ mmol/l} \pm 0,9$; $OR=2,79; p=0,004$) or the healthy persons ($4,9 \pm 1,2$ mmol/l; $OR=2,34; p=0,007$). The LDL-cholesterol of persons suffering from viral hepatitis C ($2,5 \pm 0,9$ mmol/l) is lower than that of persons with viral hepatitis B ($3,1 \pm 0,8$ mmol/l; $OR=2,82$; $p=0,003$) or the healthy persons ($2,9 \pm 1,1$ mmol/l; $OR=2,06$; $p=0.010$). **CONCLUSION:** The persons suffering from viral hepatitis C had lower levels of the total plasma cholesterol and LDL-cholesterol as comparing to the healthy persons or those who suffering from viral hepatitis B.

Tóm tắt:

MỤC ĐÍCH: Mô tả các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride) ở các người mắc viêm gan virus C mạn tính so sánh với các người mắc viêm gan virus B, mắc bệnh đái tháo đường và người có sức khỏe tốt. **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP:** Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả các chỉ số lipid của nhân viên bệnh viện trong đợt khám sức khỏe năm 1995 tại Bệnh viện An giang. **KẾT QUẢ:** Trị số cholesterol toàn phần trong huyết thanh ở người mắc VGC mạn tính ($4,3 \pm 0,7$ mmol/l) thấp hơn so với người có sức khỏe tốt ($4,9 \pm 1,2$ mmol/l; $OR=2,34; p=0,007$), thấp hơn người mắc Viêm gan B mạn ($4,9 \text{ mmol/l} \pm 0,9$; $OR=2,79; p=0,004$) và cũng thấp hơn người mắc bệnh đái tháo đường ($5,9 \pm 1,6$ mmol/l; $OR=3,66$; $p=0.003$). LDL-cholesterol ở người mắc VGC mạn tính ($2,5 \pm 0,9$ mmol/l) thấp hơn so với người có sức khỏe tốt ($2,9 \pm 1,1$ mmol/l; $OR=2,06$; $p=0.010$) và cũng thấp hơn người mắc Viêm gan B mạn ($3,1 \pm 0,8$ mmol/l; $OR=2,82$; $p=0,003$) **KẾT LUẬN:** Cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol huyết tương ở người mắc viêm gan C mạn tính thấp hơn so với người nhiễm viêm gan B mạn tính hoặc người có sức khỏe tốt.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Hiện nay ước tính có khoảng 200 triệu người mắc viêm gan virus C (VGC) mạn tính trên toàn cầu và là nguyên nhân chính dẫn đến xơ gan và ung thư gan^[4]. Tại Việt nam, tỉ lệ mắc VGC dao động từ 2-9% tùy theo địa phương^[1,2,3]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy có sự liên quan giữa VGC mạn tính và sự gia tăng đề kháng insulin gây đái tháo đường típ 2 hoặc liên quan đến bệnh lý ứ mỡ (steatosis) ở gan^[4]. Đã có nhiều báo cáo về sự liên hệ giữa ứ mỡ ở gan và rối loạn chuyển hóa chất béo trong đó giảm nồng độ cholesterol toàn phần và các lipoprotein là các dấu hiệu thường gặp ở những bệnh nhân mắc VGC mạn tính^[6,7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Mục đích của nghiên cứu này nhằm mô tả các chỉ số lipid huyết tương (cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol và triglyceride) ở các nhân viên mắc bệnh VGC và so sánh các chỉ số này với các chỉ số lipid ở nhân viên mắc đái tháo đường típ 2, viêm gan virus B (VGB) và các nhân viên có sức khỏe tốt tại bệnh viện An giang

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP:

Đối tượng gồm tất cả các nhân viên bệnh viện trong đợt khám sức khỏe năm 2005. Tất cả các đối tượng đều được khám sức khỏe tổng quát gồm chụp XQ phổi, siêu âm, đo ECG và làm các xét nghiệm về đường máu, cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, ALT, AntiHCV và HBsAg). Sau khi có kết quả khám sức khỏe, chúng tôi chia các đối tượng làm 4 nhóm: nhóm mắc VGC, nhóm mắc VGB, nhóm mắc đái tháo đường típ 2 và nhóm có sức khỏe tốt. Nhóm mắc VGC được định nghĩa khi có kết quả HCV (+), nhóm mắc VGB khi có kết quả AgHBs (+), nhóm mắc đái tháo đường típ 2 khi có trị số đường huyết lúc đói $\geq 7\text{mmol/l}$ (hoặc $\geq 126\text{mg/dl}$) và nhóm đối tượng còn lại được coi như có sức khỏe tốt

Phân tích số liệu. Sử dụng phần mềm SPSS 13.0 trong Windows. Dùng phép phân tích phương sai (ANOVA) để kiểm định các giá trị trung bình giữa 4 nhóm. Dùng hiệu chỉnh Bonneferri để so sánh cặp. Dùng kiểm định χ^2 cho các biến phân loại. Dùng phân tích hồi qui logistic đa biến sau khi đã hiệu chỉnh các hiệp biến (tuổi, trị số đường máu) để tính tỉ số Odds và khoảng tin cậy 95% của các nhóm VGC, VGB, đái tháo đường và nhóm có sức khỏe tốt. Các test thống kê có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ:

Có tất cả 595 được xét nghiệm anti-HCV, trong đó có 29 trường hợp có anti-HCV(+) chiếm tỉ lệ 4,8%. Sau khi loại bỏ các nhân viên không đo các thông số về lipid, còn lại 18 đối

tượng có HCV(+), 25 đối tượng có AgHbs(+), 18 đối tượng mắc đái tháo đường và 236 nhân viên có sức khỏe tốt được đưa vào phân tích. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu và các chỉ số lipid máu của 4 nhóm được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Các đặc điểm chung (giới, tuổi), các chỉ số lipid máu, đường máu và men gan ALT giữa 4 nhóm

	VGC	SKT	VGB	ĐTĐ	P
Số trường hợp	18	236	25	18	
Giới (Nữ/nam)	14/4	172/64	19/6	15/3	
Tuổi	47,6±6,3	44,9±5,6	40,6±6,6	46,6±6,0	0,000
Cholesterol*	4,3±0,7	4,9±1,2	4,9±0,9	5,9±1,6	0,001
HDL-cholesterol*	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,3	1,0±0,3	0,660
LDL-cholesterol*	2,5±0,9	2,9±1,1	3,1±0,8	3,2±1,1	0,190
Triglyceride*	1,3±0,6	1,9±2,7	1,4±1,6	4,2±5,9	0,005
Glucose(mmol/l)	5,1±1,1	4,8±0,8	5,4±1,6	8,1±2,8	0,000
ALT (µmol/l)	57±52	32±24	32±24	44±29	0,001

*đơn vị là mmol/l

VGC: Viêm gan C; SKT: Sức khỏe tốt; VGB: Viêm gan B; ĐTĐ: Đái tháo đường típ 2

Phân tích phương sai cho thấy chỉ có sự khác biệt nồng độ cholesterol và triglyceride giữa 4 nhóm với $p < 0,01$, không có sự khác biệt LDL-cholesterol giữa 4 nhóm ($p = 0,19$). Kiểm định post-hoc Bonferroni chỉ cho thấy sự khác biệt về nồng độ cholesterol và triglyceride giữa nhóm VGC và nhóm ĐTĐ. Có sự khác biệt lượng đường máu giữa nhóm mắc đái tháo đường và 3 nhóm còn lại ($p = 0,000$).

Kết quả Odds Ratio (KTC 95%) và p của các chỉ số lipid nhóm VGC so sánh với 3 nhóm (SKT, VGB, ĐTĐ) sau khi đã hiệu chỉnh tuổi và trị số đường máu được trình bày ở bảng 2, 3.

Bảng 2. So sánh cholesterol và triglyceride của nhóm VGC với 3 nhóm SKT, VGB và ĐTĐ.

	Cholesterol		Triglyceride	
	OR hiệu chỉnh	P	OR hiệu chỉnh	p
SKT	2.34 (1.27-4.31)	0.006	1.28 (0.76-2.71)	0.34
VGB	2.79 (1.39-5.59)	0.004	1.11 (0.61-2.02)	0.72
ĐTĐ	3.66 (1.57-8.56)	0.003	1.42 (0.82-2.47)	0.20

SKT: Sức khỏe tốt; VGC: Viêm gan C; ĐTĐ: Đái tháo đường típ 2

Có sự khác biệt về nồng độ cholesterol máu giữa nhóm VGC với nhóm SKT, VGB và ĐTĐ ($p < 0.00$). Nồng độ triglyceride không khác nhau giữa các nhóm.

Bảng 3. So sánh LDL-cholesterol và HDL-cholesterol của nhóm VGC với 3 nhóm SKT, VGB và ĐTĐ.

	LDL-Cholesterol		HDL-cholesterol	
	OR hiệu chỉnh	P	OR hiệu chỉnh	p
SKT	2.06 (1.16-3.65)	0.013	1.47 (0.19-11.3)	0.70
VGB	2.82 (1.43-5.58)	0.003	1.41 (0.10-18.7)	0.79
ĐTĐ	2.11 (0.72-6.15)	0.170	8.06 (0.34-191)	0.19

SKT: Sức khỏe tốt; VGC: Viêm gan C; ĐTĐ: Đái tháo đường típ 2

Có sự khác biệt về nồng độ LDL-cholesterol giữa nhóm VGC với nhóm SKT ($p < 0,013$) và VGB ($p = 0,003$), không có sự khác biệt với nhóm ĐTĐ ($p = 0.17$). Nồng độ HDL-cholesterol không khác nhau giữa các nhóm.

BÀN LUẬN:

Trong đợt khám sức khỏe 2005, có tất cả 595 nhân viên được xét nghiệm Anti-HCV và HBsAg trong đó có 29 nhân viên bị nhiễm HCV (tỉ lệ 4,8%) và 75 người bị nhiễm HBV (tỉ lệ là 12,8%). Tỉ lệ nhiễm HCV của nhân viên y tế bệnh viện An giang tương đương với các báo cáo ở các địa phương khác trong cả nước có tỉ lệ mắc VGC dao động từ 2-9%^[1, 2, 3]. Tỉ lệ này có hơi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Châu Hữu Hầu tại Huyện Tân châu, An giang là 4,1%^[1].

Trong số 595 nhân viên này chỉ có 297 nhân viên được xét nghiệm đủ 4 chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol và triglyceride) trong đó có 18 nhân viên nhiễm HCV được đưa vào phân tích. Qua phân tích hồi qui logistic đa nhóm, sau khi đã hiệu chỉnh theo tuổi và trị số đường máu, chúng tôi chỉ thấy nồng độ cholesterol toàn phần ở các đối tượng mắc VGC thấp hơn so với nhân viên có sức khỏe tốt, cũng thấp hơn so với các nhân viên nhiễm VGB hoặc mắc bệnh đái tháo đường típ 2. Còn LDL-cholesterol chỉ thấp so với nhóm VGB và SKT, không khác biệt với nhóm ĐTĐ. Điều này phù hợp với nhiều báo cáo trước đây ở các nước châu Á như Đài loan^[7], Nhật bản^[16] và ở nhiều nước châu Âu [6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21]. Đa số các báo cáo này đều cho rằng cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein là 3 thành phần thường giảm nhiều trong VGC, còn triglyceride

và HDL-cholesterol ít gặp hơn. Theo các tác giả ở châu Âu, hiện tượng giảm cholesterol và các lipoprotein thường gặp ở người nhiễm VGC có kiểu gen (genotype) 3a^[18, 20], trong khi ở Nhật, tác giả lại nhận thấy giảm lipid máu thường gặp ở người VGC có kiểu gen 1b^[16]. Qua thực nghiệm trên những người mắc VGC mạn tính, các tác giả thấy rằng các lõi protein của HCV thường hiện diện trong các giọt lipid giàu triglyceride và trên bề mặt các hệ thống võng nội mạc và can thiệp vào quá trình tổng hợp các phân tử lipoprotein có trọng lượng thấp. Ngoài ra HCV còn giảm hoạt động các men tổng hợp acid béo như FAS (Fatty acid synthetase) và men SCD4 (Stearoylcoenzyme A desaturase) dẫn đến sự giảm tổng hợp các chất béo đơn không bão hòa^[4, 18], điều này lý giải tại sao chỉ có giảm LDL-cholesterol mà không giảm triglyceride.

Một vấn đề đặt ra là tại sao hiện tượng ứ mỡ gan và giảm cholesterol không gặp ở người mắc VGB mạn tính? Các tác giả Ý nhận thấy các người nhiễm HCV có nồng độ interleukin-6 trong máu cao, trong khi nhiễm HBV thì nồng độ TNF- lại cao, do đó có sự khác nhau về cơ chế tổn thương gan và thải trừ virut giữa 2 loại viêm gan này. Các tác giả này cũng thấy rằng chỉ có những bệnh nhân nhiễm VGC mới có nồng độ cholesterol thấp trong máu^[9, 14]. Tác giả Koike ở Nhật cũng nhận thấy hiện tượng giảm cholesterol và apolipoprotein chỉ thấy ở người mắc VGC mạn tính mà không thấy ở người mắc VGB với cùng mức độ tổn thương chức năng gan^[13]. Một nghiên cứu khác ở Thổ Nhĩ Kỳ thấy rằng những người mắc VGB mạn tính cũng kèm hiện tượng ứ mỡ gan nhưng nồng độ cholesterol và triglyceride lại tăng cao trong huyết thanh chứ không giảm như trong bệnh VGC^[5]. Nhiều tác giả cũng nhận xét có sự liên hệ giữa hạ lipid máu và bệnh lý ứ mỡ gan^[12] và sự giảm các lipoprotein trong huyết tương có ý nghĩa tiên lượng xơ gan về sau^[19]. Ngoài ra, sự giảm lipid máu cũng liên hệ với mức độ nặng của tổn thương gan^[21]. Người ta thấy rằng các bệnh nhân có nồng độ cholesterol và lipoprotein cao thường đáp ứng với điều trị bằng interferon tốt hơn người có cholesterol thấp^[8].

Nghiên cứu này còn nhiều hạn chế vì là một nghiên cứu hồi cứu, cỡ mẫu nhỏ lại không cân xứng giữa đối tượng mắc bệnh và người có sức khỏe tốt.

Kết luận: Các nhân viên nhiễm VGC mạn tính có nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol thấp hơn so với người không bị nhiễm HCV. Hiện tượng hạ cholesterol và lipoprotein máu không gặp ở những người bị nhiễm HBV. Có lẽ mức độ giảm cholesterol và lipoprotein có liên quan đến bệnh lý ứ mỡ và dẫn đến xơ gan trong tương lai ở những người mắc VGC mạn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Châu Hữu Hầu. Dịch tễ học HCV trong Viêm gan virus C. Nhà xuất bản y học TP Hồ chí Minh 20006, trang: 104-120.
2. Hoàng Đăng Mịch, Đỗ Trung Phần, Nguyễn Hoàng Tuấn. Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan C ở một số nhóm đối tượng tại Hải Phòng. Tạp chí Y học Việt Nam. 2001: <http://www.cimsi.org.vn/tapchi/TCYHVN/nam2001/bai7-2-2001.htm>
3. Trương Xuân Liên : Tình hình nhiễm virut viêm gan C ở TP. Hồ Chí Minh. Luận án phó Tiến sĩ Y dược. 1994. ĐHYD Hồ Chí Minh.
4. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis--pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov;22 Suppl 2:52-5.
5. Altıparmak E, Koklu S, Yalinkilic M, Yuksel O, Cicek B, Kayacetin E, Sahin T. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2005 May 28;11(20):3056-9.
6. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis *Arch Intern Med.* 1997;157:792-6.
7. Dai CY, Chuang WL, Ho CK, Hsieh MY, Huang JF, Lee LP, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Tsai JF, Chang WY, Yu ML. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study. *J Hepatol.* 2008 Jul;49(1):9-16.
8. Gopal K, Johnson TC, Gopal S, Walfish A, Bang CT, Suwandhi P, Pena-Sahdala HN, Clain DJ, Bodenheimer HC Jr, Min AD. Correlation between beta-lipoprotein levels and outcome of hepatitis C treatment. *Hepatology.* 2006 Aug;44(2):335-40.
9. Fabris C, Federico E, Soardo G, Falletti E, Pirisi M. Blood lipids of patients with chronic hepatitis: differences related to viral etiology. *Clin Chim Acta.* 1997 May 28;261(2):159-65.
10. Fernandez-Miranda C, Castellano G, Guijarro C, Fernandez I, Schuebel N, Larumbe S, Gímez-Izquierdo T, del Palacio A. Lipoprotein changes in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol.* 1998 Oct;93(10):1901-4.
11. Hofer H, Bankl HC, Wrba F, Steindl-Munda P, Peck-Radosavljevic M, Osterreicher C, Mueller C, Gangl A, Ferenci P. Hepatocellular fat accumulation and low serum cholesterol in patients infected with HCV-3a. *Am J Gastroenterol.* 2002 Nov;97(11):2880-5.
12. Jarmay K, Karcsony G, Nagy A, Schaff Z. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2005 Nov 7;11(41):6422-8.
13. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res.* 2005 Oct;33(2):145-50.
14. Maggi G, Bottelli R, Gola D, Perricone G, Posca M, Zavaglia C, Ideo G. Serum cholesterol and chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol.* 1996 Oct-Nov;28(8):436-40.
15. Minuk GY, Weinstein S, Kaita KD. Serum cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels as predictors of response to interferon therapy for chronic hepatitis C [Letter] *Ann Intern Med.* 2000;132:761-2.
16. Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Iino S, Kimura S, Koike K. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. *Hepatol Res.* 2003 Apr; 25(4):371-376.
17. Napolitano M, Giuliani A, Alonzi T, Mancone C, D'Offizi G, Tripodi M, Bravo E. Very low density lipoprotein and low density lipoprotein isolated from patients with hepatitis C infection induce altered cellular lipid metabolism. *J Med Virol.* 2007 Mar;79(3):254-8.
18. Oben JA, Paulon E. Fatty liver in chronic hepatitis C infection: unravelling the mechanisms. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1186-8.
19. Petit JM, Benichou M, Duvillard L, Jooste V, Bour JB, Minello A, Verges B, Brun JM, Gambert P, Hillon P. Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2003 May;98(5):1150-4.

20. Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A, Thomopoulos K, Starakis I, Tsamandas AC, Labropoulou-Karatza C. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat.* 2006 Jan;13(1):56-61.
21. Vergani C, Trovato G, Del A, Pietrogrande M, Dioguardi N. Serum total lipids, lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein A in acute viral hepatitis and chronic liver disease. *J Clin Pathol.* 1978 Aug;31(8):772-8.