

## **Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu: Cập nhật về các lựa chọn điều trị và liên quan đến gián đoạn giấc ngủ**

*Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) là một tình trạng có liên quan đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan, và đang ngày càng phổ biến trên toàn thế giới. Rối loạn giấc ngủ thường thấy trong NAFLD và quá trình bệnh có liên quan đến rối loạn giấc ngủ, bao gồm chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, rối loạn nhịp sinh học và ngủ không đủ giấc. Tình trạng thiếu oxy ngắt quãng được thấy trong chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn có thể góp phần vào những thay đổi xơ hóa trong gan.*

*Một thành phần chính của mối liên kết này có thể liên quan đến những thay đổi của hệ vi sinh vật đường ruột. Một thay đổi đáng chú ý là sự gia tăng tỷ lệ Bacteroidetes / Firmicutes và giảm hệ thực vật lên men chất xơ thành axit béo chuỗi ngắn chống viêm. Một số lựa chọn điều trị tồn tại cho NAFLD nhắm vào cả giấc ngủ và NAFLD., Bao gồm các yếu tố không dùng thuốc, chẳng hạn như thay đổi lối sống (chủ yếu là chế độ ăn uống và tập thể dục). Các lựa chọn dược lý bao gồm melatonin, Vitamin E, thiazolidinediones và cấy ghép hệ vi sinh vật trong phân.*

### **I.Giới thiệu**

Bệnh gan nhiễm mỡ là một tình trạng liên quan đến sự tích tụ lipid trong tế bào gan và đã trở thành bệnh gan phổ biến nhất trên toàn thế giới.<sup>1</sup> Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) là một nhóm phụ của bệnh gan nhiễm mỡ và được định nghĩa là gan nhiễm mỡ mà không có nguyên nhân từ mỡ thứ cấp tích tụ chẳng hạn như uống quá nhiều rượu, căn nguyên do thuốc hoặc rối loạn di truyền.<sup>2</sup> Nhóm bệnh gan nhiễm mỡ này ảnh hưởng đến ước tính 30% người lớn ở Hoa Kỳ và trung bình 20% người lớn trên toàn thế giới.<sup>1</sup>

### **II.Cơ chế bệnh sinh của NAFLD**

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu được chia nhỏ thành bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (steatosis) và viêm gan mỡ không do rượu (NASH). Loại trước là gan nhiễm mỡ không do rượu cô lập, về mặt mô học liên quan đến hơn 5% nhu mô gan không bị viêm hoặc tổn thương tế bào gan mãn tính.<sup>2</sup> Điều này trái ngược với loại sau, NASH, được định nghĩa về mặt mô học là một quá trình viêm hoại tử lớn hơn 5% nhu mô gan có liên quan và các tế bào gan bị tổn thương trên nền nhiễm mỡ.<sup>2</sup> Quá trình này đã được chứng minh là tiên triển, với NASH dẫn đến sẹo, xơ hóa và tăng nguy cơ xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan.<sup>3-5</sup>

Cơ chế bệnh sinh của NAFLD liên quan đến sự tích tụ chất béo, hoặc lipid, trong tế bào gan dưới dạng chất béo trung tính. Các lý do chính cho điều này vẫn còn chưa được hiểu rõ, vì một số bệnh nhân có thể chỉ bị tích tụ mỡ cô lập trong khi những người khác tiên triển thành NASH và có bệnh tiên triển nặng hơn.<sup>6</sup> Những hiểu biết hiện tại liên quan đến những thay đổi trong các con đường chuyển hóa của chuyển hóa lipid ở gan do kháng insulin toàn thân, stress oxy hóa và nhiễm độc mỡ.<sup>6</sup> Một giả thuyết two-hit giúp đưa ra bối cảnh cơ chế bệnh sinh hiện tại của NASH: tác động thứ nhất 'first hit' bao gồm sự tích tụ dư thừa chất béo trung tính ở gan do rối loạn điều hòa axit béo và kháng insulin nếu không có nguyên nhân khác và 'tác động thứ hai' bao gồm stress oxy hóa và biểu hiện cytokine dẫn đến chuyển từ máu nhiễm mỡ sang NASH.<sup>7,8</sup>

Gián đoạn giấc ngủ là một điểm được quan tâm liên quan đến NAFLD mặc dù các cơ chế chính xác vẫn chưa được hiểu rõ. Các nghiên cứu gần đây về NAFLD và các dạng gián đoạn giấc ngủ khác nhau trên mô hình động vật và quá trình chuyển đổi sang thực hành lâm sàng sẽ được khám phá trong bài này.

### **III. Chức năng nhịp điệu sinh học bình thường**

Nhịp sinh học của con người được đánh dấu bằng sự dao động trong ngày của chức năng, ảnh hưởng đến giấc ngủ, sự trao đổi chất và phản ứng miễn dịch.<sup>9-12</sup> Chất điều hòa trung tâm của chức năng nhịp sinh học Circadian là the suprachiasmatic nucleus (SCN) - là một nhóm tế bào não vùng dưới đồi, nơi nhận tín hiệu vào sáng-tối từ đường đồi thị võng mạc để điều chỉnh chức năng sinh học thông qua việc ức chế / kích hoạt sản xuất melatonin của tuyến tùng, và thông qua sản xuất và tác động hạ nguồn của protein CLOCK - (Circadian Locomotor Output Cycles).<sup>13</sup>

Ngoài ra, các mô khác nhau, bao gồm gan và tuyến tụy, hiển thị chức năng tự động của cơ chế sinh học và được gọi là bộ tạo dao động mô ngoại vi.<sup>13</sup> Chức năng sinh học đường tiêu hóa được điều chỉnh bởi thời gian và tần suất ăn vào, và có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của quá trình hấp thụ và xử lý chất dinh dưỡng, sự dao động hàng ngày của thành phần vi sinh vật đường ruột, và kết quả của quá trình trao đổi chất và miễn dịch liên quan.<sup>14,15</sup> Protein đồng hồ dime hóa với Bmal1, và liên kết với hộp E, một DNA- đáp ứng vị trí phân tử, để tăng sản xuất các protein bao gồm PER-1, PER-2, CRY-1 và CRY-2, điều chỉnh các quá trình trao đổi chất khác nhau cũng như cung cấp sự ức chế gen CLOCK định kỳ.<sup>16,17</sup> Sự sai lệch giữa nhịp điệu trung tâm và ngoại vi, chẳng hạn như gặp ở những người làm ca đêm, được gọi là rối loạn nhịp sinh học, và có thể liên quan đến mất chức năng sinh học bình thường và rối loạn chuyển hóa.

#### **IV. OSA và gián đoạn giấc ngủ trong NAFLD**

Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA- Obstructive sleep apnea) đã được nghiên cứu kỹ lưỡng về mối quan hệ của nó với NAFLD. OSA là một chứng rối loạn giấc ngủ được đặc trưng bởi các đợt không thở lặp đi lặp lại trong suốt đêm, thường do tắc nghẽn đường hô hấp trên hoặc bất thường giải phẫu khác và dẫn đến giảm thở hoặc ngưng thở.<sup>18</sup> Những đợt tắc thở này dẫn đến nhiều tác động bao gồm cả thiếu oxy mãn tính trong khi ngủ hoặc hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và có thể ảnh hưởng sâu sắc đến hệ tim mạch, hệ nội tiết, hệ thần kinh trung ương.<sup>18</sup> Hơn nữa, tình trạng thiếu oxy mãn tính này có thể dẫn đến cảm ứng stress oxy hóa và peroxy hóa lipid sau đó có thể dẫn đến hoại tử tế bào gan và apoptosis, đã được công nhận là nhân tố chính gây ra "second hit" trong cơ chế bệnh sinh của NAFLD.<sup>19</sup>

Bằng chứng đã cho thấy OSA là một yếu tố nguy cơ tiềm ẩn đối với sự phát triển và tiến triển của NAFLD do cơ chế gây ra tình trạng thiếu oxy.<sup>20,21</sup> Thiếu oxy mãn tính dẫn đến stress oxy hóa, peroxy hóa lipid và viêm hệ thống dẫn đến mất cân bằng giữa các chất oxy hóa và chất chống oxy hóa và sự tiến triển của NASH thông qua xơ hóa gan.

Một nghiên cứu đã đánh giá những bệnh nhân mắc NAFLD thông qua đa mẫu và phân tích huyết thanh.<sup>20</sup> Những người tham gia được chia thành OSA kiểm soát, OSA trung bình và OSA nặng. Kết quả cho thấy sự gia tăng đáng kể alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, ALT / AST, cholesterol toàn phần,

lipoprotein-cholesterol mật độ thấp và protein phản ứng C nhạy cảm cao với mức độ nghiêm trọng của OSA tăng lên. Những phát hiện này không phụ thuộc vào các yếu tố như tuổi, giới, béo phì, viêm, huyết áp, glucose huyết thanh và lipid huyết cho thấy tình trạng thiếu oxy về đêm là một yếu tố nguy cơ trong tiến triển của NAFLD.

Trong khi các cơ chế sinh lý bệnh chính xác liên quan đến mối quan hệ của OSA và NAFLD vẫn đang được nghiên cứu, có một số yếu tố dường như có tác dụng trong quá trình đa yếu tố này. Có bằng chứng cho thấy tình trạng thiếu oxy liên tục mạn tính có thể gây tổn thương gan, gây ra tình trạng viêm toàn thân và dẫn đến hình thành sợi.<sup>22</sup> Một yếu tố chính có thể là yếu tố gây giảm oxy 1-alpha (HIF-1a), một yếu tố phiên mã liên quan đến phản ứng tế bào đến tình trạng thiếu oxy. Một nghiên cứu so sánh chuột HIF-1a với chuột loại trực tiếp, sau khi gây ra NAFLD thông qua chế độ ăn nhiều chất béo chuyển hóa trong 6 tháng, những con chuột hoang dã có nhiều collagen ở gan hơn 80%.<sup>23</sup>

Hơn nữa, nghiên cứu này khiến các tế bào gan ở trạng thái thiếu oxy kéo dài so với normoxia và phát hiện ra rằng những con trong điều kiện thiếu oxy cho phép collagen liên kết ngang trong khi những con chuột bị loại không có liên kết ngang đáng kể. Do đó, HIF-1a của tế bào gan dường như là một chất trung gian quan trọng trong việc gia tăng xơ hóa gan do thiếu oxy, và sự giảm xuống có thể bảo vệ khỏi quá trình xơ hóa.<sup>24</sup> Sự hoạt hóa HIF-1a dường như cũng có mối quan hệ chặt chẽ với mật độ thấp bị oxy hóa giống lectin thụ thể lipoprotein-1 (LOX-1), một protein bề mặt tế bào có liên quan đến quá trình nội bào của lipoprotein vào tế bào nội mô. Nó đã được chứng minh rằng mức LOX-1 cao hơn ở bệnh nhân OSA so với dân số bình thường và điều này quan trọng đối với cơ chế bệnh sinh NAFLD vì oxy hóa-LDL kích thích sản xuất LOX-1 thông qua con đường tín hiệu ROS / NF- $\kappa$ B và trung gian ox-LDL gây ra tổn thương nội mô và đào thải tế bào hình sin gan người.<sup>25</sup> Vì vậy, có lý khi cho rằng sự tiến triển của NAFLD là qua trung gian của một HIF-1a và tác động xuôi chiều của nó lên biểu hiện LOX-1 gây ra tổn thương tế bào gan.

Một nghiên cứu khác đã phân tích mối liên quan giữa tình trạng thiếu oxy ngắt quãng mạn tính (CIH), bệnh béo phì và ảnh hưởng đến gan và mô mỡ.<sup>21</sup> Trên 101 đối tượng béo phì mắc bệnh, phân tích mô bệnh học của sinh thiết gan cho thấy tổn thương NAFLD, điểm hoạt động NAFLD và xơ hóa nghiêm trọng hơn đáng kể ở

những bệnh nhân có chỉ số khử bão hòa oxy cao hơn (một mức độ nghiêm trọng được định lượng của CIH về đêm). Điều này cho thấy rằng có mối quan hệ giữa liều lượng và phản ứng giữa lượng khử oxy về đêm và mức độ nghiêm trọng của các tổn thương gan, tất cả đều độc lập với béo phì và thành phần cơ thể.<sup>21</sup> Một phân tích tổng hợp đã chứng minh OSA tiến triển về men gan và thay đổi mô học và chứng minh OSA có liên quan độc lập với sự phát triển NAFLD.<sup>19</sup> Bằng chứng này đồng ý rằng tình trạng thiếu oxy mãn tính gây ra bởi rối loạn giấc ngủ của OSA có thể là một thành phần quan trọng là tác nhân thứ hai trong cơ chế bệnh sinh của NAFLD. Nếu không được điều trị, cơ chế thiếu oxy này có thể dẫn đến sự tiến triển từ NAFLD thành NASH.

### **V.Mất ngủ, Rối loạn nhịp tim và NAFLD**

Ảnh hưởng trực tiếp của chứng thiếu ngủ biệt lập và NAFLD chỉ mới được khám phá gần đây và phần lớn vẫn chưa kết luận được.<sup>26-28</sup> Trong một nghiên cứu lớn được công bố vào năm 2013 trên 69.463 công nhân trung niên và vợ / chồng của họ, một nhóm đã đánh giá thời lượng và chất lượng giấc ngủ bằng Chỉ số chất lượng giấc ngủ Pittsburgh(PSQI) và sau đó xác định sự hiện diện của gan nhiễm mỡ.<sup>26</sup> Kết quả cho thấy rằng sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu như tuổi tác, uống rượu, hút thuốc và ngưng thở khi ngủ, với tỷ lệ chênh lệch cho NAFLD giảm thời gian ngủ là 1,28 ở nam và 1,71 ở nữ. Điều này ngụ ý rằng ở dân số trung niên, thời gian ngủ ngắn hơn và chất lượng giấc ngủ kém có liên quan đáng kể đến việc tăng nguy cơ NAFLD.

Nhiều nghiên cứu tiếp theo đã chứng minh các kết luận trái ngược nhau.<sup>27,28</sup> Một nghiên cứu trên các đối tượng người Nhật cho thấy thời gian ngủ ngắn <6 giờ có liên quan đến việc giảm nguy cơ NAFLD ở nam giới.<sup>27</sup> Một nghiên cứu khác cho thấy không có mối liên quan đáng kể nào với giấc ngủ ngắn < 7 giờ mỗi ngày nhưng cho thấy nguy cơ NAFLD tăng lên đáng kể ở những người ngủ > 9 giờ mỗi ngày.<sup>28</sup> Dữ liệu mâu thuẫn về thời lượng ngủ và NAFLD, Rõ ràng là cần nghiên cứu để hiểu rõ hơn về cơ chế sinh lý bệnh có thể liên quan đến việc giảm ngủ và NAFLD.

Ngoài việc giảm thời gian ngủ tổng thể, những thay đổi trong thói quen ngủ do rối loạn nhịp sinh học có thể góp phần gây nhiễm mỡ gan. Một nghiên cứu gần đây đánh giá mối quan hệ giữa lệch nhịp sinh học và bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến chuyển hóa (MAFLD) cho thấy tỷ lệ mắc MAFLD là 45% khi có lệch nhịp sinh

học so với 28% ở nhóm không lệch.<sup>29</sup> Dữ liệu cũng cho thấy rằng lệch nhịp sinh học có liên quan độc lập với MAFLD và xơ hóa, trong khi thời gian ngủ ngắn không liên quan độc lập với nguy cơ này.<sup>29</sup>

## **VI. Thay đổi hệ vi sinh vật, giấc ngủ và NAFLD**

Hệ vi sinh vật đường ruột là một hệ sinh thái trong đường ruột của con người bao gồm vi khuẩn, nấm và các vi sinh vật khác, có ảnh hưởng đến sinh lý của vật chủ.<sup>30</sup> Hệ vi sinh vật bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường của vật chủ như chế độ ăn uống, tập thể dục, thuốc men, nhịp sinh học và vị trí địa lý, và cũng có thể ảnh hưởng đến sự thay đổi sinh lý vật chủ.<sup>30</sup> Các yếu tố môi trường có thể dẫn đến rối loạn sinh học, một thuật ngữ được sử dụng ở đây để chỉ sự thay đổi thành phần của hệ vi sinh vật có liên quan đến bệnh sinh. Hệ vi sinh vật rối loạn sinh học có thể thay đổi sự hoạt hóa của hệ thống miễn dịch thông qua tương tác trực tiếp cũng như gián tiếp thông qua việc sản xuất các chất chuyển hóa có thể kích hoạt đáp ứng miễn dịch tại chỗ hoặc tại các mô ngoại vi khác thông qua chuyển vị. Một ví dụ như vậy là thông qua việc truyền đầu tiên các sản phẩm vi khuẩn này đến gan qua hệ thống cổng thông tin (trục ruột-gan).<sup>30-32</sup> Các sản phẩm chuyển hóa như phenol và amoniac cùng với các thành phần vi khuẩn tiền viêm như peptidoglycans và lipopolysaccharides (LPS) có thể gây ra một đợt viêm có thể dẫn đến xơ hóa.<sup>32,33</sup>

Một số nghiên cứu được thực hiện ở cả người và động vật đã chứng minh mối liên hệ giữa chứng loạn khuẩn ruột và NAFLD.<sup>34-37</sup> Một nghiên cứu kiểm tra những bệnh nhân không béo phì có và không có NAFLD, cho thấy lượng Bacteroidetes tăng 20% và giảm 24% trong phylum. Firmicutes trong số những người bị NAFLD.<sup>35</sup> Đáng chú ý, hệ thực vật có khả năng sản xuất axit béo chuỗi ngắn (SCFA) và 7 $\alpha$ -dehydroxyl hóa axit mật bị giảm nghiêm trọng.<sup>35</sup> Proteobacteria, một loại vi khuẩn gram âm khác, cũng được phát hiện là tăng cao ở bệnh nhân với máu nhiễm mỡ và NASH.<sup>36</sup> Một nghiên cứu khác đánh giá mẫu phân của bệnh nhân NAFLD đã được chứng minh bằng sinh thiết bằng cách sử dụng giải trình tự gen RNA ribosome 16S, và phát hiện thấy sự gia tăng đáng kể trong Bacteroides spp. ở bệnh nhân xơ hóa NASH và F $\geq$ 2.<sup>37</sup> Rumminococcus spp. được phát hiện tăng lên ở những bệnh nhân bị xơ hóa nặng.<sup>37</sup> Những thay đổi trong thành phần vi khuẩn có liên quan đến.

Một cơ chế cân bằng nội môi quan trọng sẽ là quy định về số lượng và chất lượng của giấc ngủ mà vật chủ nhận được. Như đã đề cập trước đây, bệnh nhân NAFLD

có thể có mối liên quan chặt chẽ với OSA và tình trạng thiếu oxy liên tục mãn tính, dẫn đến rối loạn sinh học và có xu hướng gia tăng các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc.<sup>38</sup> Một nghiên cứu trên mô hình chó cho thấy rằng một nhóm nhận được tình trạng thiếu oxy liên tục mãn tính trong 6 tuần, có lượng Firmicute dồi dào hơn và lượng Bacteroidetes và proteobacteria phyla ít hơn nhiều so với nhóm kiểm soát không độc hại.<sup>39</sup> Dysbiosis của ruột có thể dẫn đến sự gia tăng các sản phẩm vi khuẩn như các loại oxy phản ứng hoặc lipopolysaccharide mà cuối cùng có thể lưu thông và gây tăng viêm bên trong gan.

## **VII.Vai trò của CÁC LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ**

### **1.Thay đổi cách sống**

Thay đổi lối sống bao gồm chế độ ăn uống và tập thể dục là tuyến đầu tiên trong việc quản lý bệnh nhân NAFLD. Thay đổi lối sống chủ yếu là nhằm mục đích giảm cân từ từ theo tất cả các hướng dẫn chính.<sup>2,40,41</sup> Các mục tiêu giảm cân khác nhau đã được đề xuất, bao gồm giảm 3-5%, 5-7% và 7-10% trọng lượng để cải thiện tình trạng nhiễm mỡ, viêm nhiễm, và NAFLD / NASH thuyên giảm cùng với giảm xơ hóa, tương ứng.<sup>42</sup> Một nghiên cứu về bệnh nhân bị NASH đã được chứng minh về mặt mô học đã đánh giá 52 tuần thay đổi lối sống để giảm cân.<sup>43</sup> Vào cuối 52 tuần, 25% bệnh nhân đã giải quyết được bệnh viêm gan nhiễm mỡ. , 47% bị giảm điểm hoạt động NAFLD và 19% bị xơ hóa thoái triển.<sup>43</sup>

Những bệnh nhân có mức cải thiện cao nhất đã giảm được  $\geq 10\%$  trọng lượng tổng thể.<sup>43</sup> Trong khi không có chế độ ăn cụ thể nào hiện được khuyến nghị cho NAFLD, chế độ ăn Địa Trung Hải đã cho thấy sự cải thiện trong các bệnh chuyển hóa và tim mạch khác. Gần đây, nghiên cứu quan sát tiền cứu của ATTICA trên những tình nguyện viên khỏe mạnh không mắc bệnh mãn tính hoặc chẩn đoán NAFLD đã đánh giá vai trò của chế độ ăn Địa Trung Hải với việc theo dõi định kỳ bệnh tim mạch và rối loạn chuyển hóa.<sup>44</sup> Nghiên cứu đã chứng minh rằng chế độ ăn Địa Trung Hải bảo vệ khỏi bệnh đái tháo đường và bệnh tim mạch ở bệnh nhân NAFLD.<sup>44</sup> Với tiềm năng lợi ích đáng kể và nguy cơ gây hại thấp, thay đổi lối sống thông qua hoạt động và thay đổi chế độ ăn uống vẫn là một khuyến cáo chính để quản lý NAFLD.

### **2.Melatonin**

Melatonin là một chất kích thích thần kinh điều chỉnh chu kỳ ngủ - thức. Sự sản xuất của nó trong tuyến tùng bị ức chế bởi đầu vào qua trung gian cảm nhận ánh sáng từ SCN.<sup>45</sup> Ngoài việc sản xuất tuyến tùng, một số mô ngoại vi sản xuất và liên kết melatonin. Các hiệu ứng. Melatonin làm tăng sự phát triển của một số dòng tế bào miễn dịch, bao gồm tế bào lympho (đặc biệt là tế bào T-helper 1), tế bào tiêu diệt tự nhiên và bạch cầu trung tính.<sup>48</sup> Ngoài ra, nó hoạt động để ngăn chặn phản ứng viêm hệ thống thông qua ức chế chất NLRP3, giảm sự chuyển vị hạt nhân của yếu tố phiên mã tiền viêm NF- $\kappa$ B, yếu tố phiên mã chống viêm Nrf2, và giảm tín hiệu của thụ thể giống số 4 của đại thực bào khi được kích hoạt bởi LPS của vi khuẩn.<sup>49,50</sup>

Ngoài ra, melatonin có tác dụng chống oxy hóa tổng thể thông qua việc loại bỏ các chất chuyển hóa của nó cũng như thông qua việc điều chỉnh lên men superoxide dismutase và điều hòa giảm NADPH oxidase.<sup>51,52</sup> Một nghiên cứu bệnh nhân NAFLD cho thấy chế độ Melatonin trong 3 tháng làm giảm trọng lượng, kích thước vòng eo, huyết áp, transaminase và protein phản ứng C so với ban đầu, tuy nhiên điều này không đạt được ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm đối chứng.<sup>53</sup> Trên mô hình động vật, melatonin đã được chứng minh là làm giảm sự biểu hiện của vi RNA-34a-5p và chất ức chế sản xuất sirtuin 1.<sup>54</sup> Sự sẵn có sirtuin 1 tăng có liên quan đến việc giảm viêm gan và xơ hóa.<sup>54</sup> Kết hợp, bổ sung melatonin có tiềm năng mang lại lợi ích thông qua việc cải thiện giấc ngủ cũng như giảm sự lan truyền của chứng viêm thác.

### **3. Vitamin E**

Vitamin E được biết đến là một chất loại bỏ gốc tự do, được sử dụng ở những bệnh nhân bị NASH mà không mắc bệnh tiểu đường. Trong thử nghiệm pioglitazone, vitamin E hoặc Placebo để điều trị bệnh nhân không bị tiểu đường bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (PIVENS), việc sử dụng 800mg / ngày cho thấy hiệu quả tốt hơn giả dược ở bệnh nhân không bị tiểu đường và xơ gan để cải thiện mô học NASH 43% so với 19 % tương ứng.<sup>55</sup> Một nghiên cứu khác về việc sử dụng vitamin E lâu dài hơn (300mg / ngày) trong 3 năm đã chứng minh sự cải thiện xơ hóa NASH.<sup>56</sup> Hiện tại, 300-400mg đang được sử dụng thay vì 800mg để giảm tác dụng phụ của độc tính vitamin E.<sup>57</sup> Tăng liều Vitamin E đã được quan sát thấy làm tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, đột quy xuất huyết và nguy cơ ung thư



tuyến tiền liệt ở những người có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt.  
58-60

#### **4.Thiazolidinediones**

Thiazolidinediones là thụ thể kích hoạt peroxisome tăng sinh (PPAR) - phối tử  $\gamma$ , được sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường tít 2 (ĐTĐ tít 2). Pioglitazone, một thiazolidinedione, trước đây đã được chứng minh là làm giảm đáng kể tình trạng nhiễm mỡ và viêm hoại tử ở bệnh nhân NASH và T2DM so với giả dược.<sup>61,62</sup> Một phân tích tổng hợp cho thấy cải thiện tình trạng nhiễm mỡ, viêm tiểu thùy và bong bóng trên mô học sau khi sử dụng thiazolidinediones.<sup>63</sup> Thiazolidinediones cũng đã được chứng minh là cải thiện tình trạng xơ hóa ở bệnh nhân NASH khi so sánh với giả dược, tuy nhiên nó chưa được thấy trong tất cả các nghiên cứu ở một mức độ đáng kể.<sup>64-66</sup>

Một phân tích tổng hợp gần đây của 26 nghiên cứu kết luận rằng pioglitazone có liên quan đến việc giảm cả AST và ALT và cải thiện tình trạng nhiễm mỡ ở cả bệnh nhân NAFLD đái tháo đường và không đái tháo đường.<sup>67</sup> Pioglitazone không phải là không có rủi ro, nó nổi tiếng là có tác dụng phụ ở mức độ đáng kể, từ tăng cân, tăng biến cố tim mạch, giữ nước và tăng nguy cơ gãy xương ở phụ nữ.<sup>40,67,68</sup> Trong khi không có khuyến cáo cuối cùng về liều lượng pioglitazone, một số nhóm khuyến cáo liều khởi đầu an toàn là 15 mg mỗi ngày điều chỉnh lên đến 30mg mỗi ngày để cải thiện mô học.<sup>65,66,68</sup> Các nghiên cứu sâu hơn vẫn đang được thực hiện về nhóm thuốc này, vì nó cho thấy hứa hẹn cải thiện mức độ mô học.

#### **5.Cấy ghép hệ vi sinh vật trong phân**

Rối loạn vi sinh vật đường ruột và NAFLD có mối liên hệ chặt chẽ và thao tác trực tiếp thông qua cấy ghép hệ vi sinh vật trong phân như một liệu pháp tiềm năng đã được đề xuất và chứng minh trong các mô hình chuột.<sup>36,39</sup>

So với những con chuột chỉ được cho ăn HFD, những con chuột trải qua FMT và cho ăn 8 tuần HFD đã chứng minh sự điều chỉnh của hệ vi sinh vật đường ruột với sự phong phú của *Christensenella* spp tăng lên. và *Lactobacillus* spp., giảm đáng kể sự tích tụ lipid trong gan và các cytokine tiền viêm trong gan, và cải thiện tình trạng viêm gan nhiễm mỡ.<sup>69</sup>

Phát triển từ các mô hình của chuột, một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên mù đôi bao gồm 21 bệnh nhân trải qua FMT tự thân hoặc tự thân đã chứng minh rằng

FMT gây dị ứng làm giảm tính thấm ruột non tương đối.<sup>70</sup> Rối loạn chức năng màng ruột có liên quan đến NAFLD, và giảm Tính thấm có thể phản ánh tiềm năng điều trị trong NAFLD.<sup>71</sup> Điều tra lâm sàng hiện tại đang được tiến hành để đánh giá hiệu quả của FMT trong NASH (NCT02469272).

## **VIII.KẾT LUẬN**

Bệnh gan nhiễm mỡ và các biến chứng của nó được cho là kết quả của quá trình trao đổi chất bị thay đổi cũng như một đợt viêm hệ thống liên quan. Các rối loạn liên quan đến giấc ngủ, bao gồm chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, thời gian ngủ không đủ và rối loạn nhịp sinh học, tất cả đều có thể góp phần gây ra bệnh sinh NAFLD. Điều này có thể xảy ra do tác động trực tiếp lên các cơ quan điều hòa sinh học trung ương và ngoại vi hoặc thông qua những thay đổi trong dao động hàng ngày của thành phần vi sinh vật đường ruột. Các liệu pháp không dùng thuốc, bao gồm điều chỉnh lối sống thông qua chế độ ăn uống và tập thể dục, đã cho thấy hiệu quả. Các liệu pháp dược lý, bao gồm melatonin, vitamin E, thiazolidinediones và cấy ghép hệ vi sinh vật trong phân, đều là những lựa chọn đầy hứa hẹn.

## **References**

1. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. 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):274-285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367
3. Loomba R, Wong R, Frayssse J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1149-1159. doi:10.1111/apt.15679
4. Chen K, Ma J, Jia X, Ai W, Ma Z, Pan Q. Advancing the understanding of NAFLD to hepatocellular carcinoma development: From experimental models to humans. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer.* 2019;1871(1):117-125. doi:10.1016/j.bbcan.2018.11.005
5. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2063-2072. doi:10.1056/nejmra1503519

6. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-1231. doi:10.1056/NEJMra011775
7. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 SUPPL. 1). doi:10.1002/hep.20973
8. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114(2):147-152. doi:10.1172/jci22422
9. Morris CJ, Yang JN, Garcia JJ, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):E2225-E2234. doi:10.1073/pnas.1418955112
10. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, et al. Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr Biol*. 2015;25(22):3004-3010. doi:10.1016/j.cub.2015.10.011
11. Carmo-Silva S, Cavadas C. Hypothalamic dysfunction in obesity and metabolic disorders. In: *Advances in Neurobiology*. Vol 19. Springer New York LLC; 2017:73-116. doi:10.1007/978-3-319-63260-5\_4
12. Tarquini R, Mazzocchi G. Clock Genes, Metabolism, and Cardiovascular Risk. *Heart Fail Clin*. 2017;13(4):645-655. doi:10.1016/j.hfc.2017.05.001
13. Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. Circadian clocks and metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;217(217):127-155. doi:10.1007/978-3-642-25950-0\_6
14. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science (80- )*. 2016;354(6315):1008-1015. doi:10.1126/science.aah4967
15. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.017
16. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- $\alpha$  and REV-ERB- $\beta$ . *Nature*. 2012;485(7396):62-68.
17. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- $\alpha$  and REV-ERB- $\beta$ . *Nature*. 2012;485(7396):123-127. doi:10.1038/nature11048
18. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty J-EC, Shekelle P. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(3):210. doi:10.7326/M12-3187
19. Jin S, Jiang S, Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018;22(3):841-851. doi:10.1007/s11325-018-1625-7
20. Lin QC, Chen L Da, Chen GP, et al. Association between nocturnal hypoxia

- and liver injury in the setting of nonalcoholic fatty liver disease. *Sleep Breath*. 2015;19(1):273-280. doi:10.1007/s11325-014-1008-7
21. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol*. 2012;56(1):225-233. doi:10.1016/j.jhep.2011.04.022
  22. Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Emerging evidence and mechanisms. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):49-64. doi:10.1055/s-0032-1306426
  23. Mesarwi OA, Shin M-K, Bevans-Fonti S, Schlesinger C, Shaw J, Polotsky VY. Hepatocyte Hypoxia Inducible Factor-1 Mediates the Development of Liver Fibrosis in a Mouse Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Avila MA, ed. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168572. doi:10.1371/journal.pone.0168572
  24. Moon JOK, Welch TP, Gonzalez FJ, Copple BL. Reduced liver fibrosis in hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -deficient mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(3). doi:10.1152/ajpgi.90368.2008
  25. Akinnusi ME, Laporta R, El-Solh AA. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 modulates endothelial apoptosis in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;140(6):1503-1510. doi:10.1378/chest.11-0302
  26. Kim CW, Yun KE, Jung HS, et al. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *J Hepatol*. 2013;59(2):351-357. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.035
  27. Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, et al. Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: a community-based longitudinal cohort study. *J Gastroenterol*. 2015;50(5):583-589. doi:10.1007/s00535-014-0989-0
  28. Liu C, Zhong R, Lou J, et al. Nighttime sleep duration and risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Dongfeng-Tongji prospective study. *Ann Med*. 2016;48(6):468-476. doi:10.1080/07853890.2016.1193787
  29. Weng Z, Ou W, Huang J, et al. Circadian misalignment rather than sleep duration is associated with maflD: A population-based propensity score-matched study. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:103-111. doi:10.2147/NSS.S290465
  30. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med*. 2019;11(2). doi:10.15252/emmm.201809302
  31. Macpherson AJ, Heikenwalder M, Ganal-Vonarburg SC. The Liver at the Nexus of Host-Microbial Interactions. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):561-571. doi:10.1016/j.chom.2016.10.016
  32. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic

- fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541-1558. doi:10.1007/s00018-019-03011-w
33. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: A review of the literature. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2). doi:10.3390/ijms20020395
  34. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013;57(2):601-609. doi:10.1002/hep.26093
  35. Wang B, Jiang X, Cao M, et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016;6(1):1-11. doi:10.1038/srep32002
  36. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):279-297. doi:10.1038/s41575-020-0269-9
  37. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63(3):764-775. doi:10.1002/hep.28356
  38. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(7):412-425. doi:10.1038/nrgastro.2016.85
  39. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2015;45(4):1055-1065. doi:10.1183/09031936.00184314
  40. Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, Rhee EJ, Mantzoros CS. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism.* 2020;111. doi:10.1016/j.metabol.2020.154203
  41. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-2023. doi:10.1002/hep.25762
  42. Hannah WN, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):339-350. doi:10.1016/j.cld.2015.10.008
  43. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-378.e5.

- doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
44. Kouvari M, Boutari C, Chrysohoou C, et al. Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2020. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.058
  45. Borjigin J, Samantha Zhang L, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349(1):13-19. doi:10.1016/j.mce.2011.07.009
  46. Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8. doi:10.3389/fcimb.2018.00013
  47. Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, Zurowski D, Nowak L. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol An Off J Polish Physiol Soc*. 2007;58 Suppl 6:97-103.
  48. Miller SC, Pandi PSR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJM. The role of melatonin in immuno-enhancement: Potential application in cancer. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(2):81-87. doi:10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x
  49. Bonomini F, Dos Santos M, Veronese FV, Rezzani R. NLRP3 inflammasome modulation by melatonin supplementation in chronic pristane-induced lupus nephritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14). doi:10.3390/ijms20143466
  50. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*. 2019;10(4):1-12. doi:10.1038/s41419-019-1556-7
  51. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin: A versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules*. 2018;23(3). doi:10.3390/molecules23030530
  52. Zhou J, Zhang S, Zhao X, Wei T. Melatonin impairs NADPH oxidase assembly and decreases superoxide anion production in microglia exposed to amyloid- $\beta$ 1-42. *J Pineal Res*. 2008;45(2):157-165. doi:10.1111/j.1600-079X.2008.00570.x
  53. Pakravan H, Ahmadian M, Fani A, Aghaee D, Brumanad S, Pakzad B. The Effects of Melatonin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6(1):40. doi:10.4103/2277-9175.204593
  54. Stacchiotti A, Grossi I, García-Gómez R, et al. Melatonin Effects on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Are Related to MicroRNA-34a-5p/Sirt1 Axis and Autophagy. *Cells*. 2019;8(9). doi:10.3390/cells8091053
  55. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., et al. Pioglitazone, Vitamin E, or

- Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-1685. doi:10.1056/nejmoa0907929
56. Sumida Y, Naito Y, Tanaka S, et al. Long-term ( $\geq 2$  yr) efficacy of vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1445-1450. doi:10.5754/hge11421
  57. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(4):196-205. doi:10.1038/nrgastro.2016.3
  58. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1). doi:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
  59. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341(7781):1033. doi:10.1136/bmj.c5702
  60. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(1):39-51. doi:10.1001/jama.2008.864
  61. 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(22):2297-2307. doi:10.1056/nejmoa060326
  62. Aithal GP, Thomas JA, Kaye P V., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-1184. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.047
  63. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*. 2015;62(5):1417-1432. doi:10.1002/hep.27999
  64. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-315. doi:10.7326/M15-1774
  65. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481-1488. doi:10.2337/dc19-0167
  66. Budd J, Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep*.

- 2020;20(11). doi:10.1007/s11892-020-01349-1
67. Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):44-51. doi:10.1016/j.dld.2020.08.021
  68. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):362-376. doi:10.1007/s00535-017-1415-1
  69. Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-01751-y
  70. Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, et al. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(7):1055-1065. doi:10.14309/ajg.0000000000000661
  71. Citi S. Intestinal barriers protect against disease: Leaky cell-cell junctions contribute to inflammatory and autoimmune diseases. *Science (80- )*. 2018;359(6380):1097-1098. doi:10.1126/science.aat0835