

DOI: 10.59715/pntjimp.2.2.2

## Tiếp cận chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (Metabolic associated fatty liver disease - MAFLD)

Trần Ngọc Lưu Phương<sup>1</sup>, Trần Phạm Phương Thư<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bộ Môn Nội Tổng Quát, Trường Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa là bệnh lý thường gặp trong những năm gần đây và tên gọi này thay thế cho bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Tỷ lệ mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu chiếm gần 25% dân số thế giới và có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ bệnh nhân béo phì cũng như đề kháng insulin. Diễn tiến của bệnh không chỉ gây ra biến chứng nặng trên gan như xơ gan và ung thư gan mà còn làm tăng tỷ lệ tử vong trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch cao. Hội Gan Mật Châu Á Thái Bình Dương năm 2020 đã đưa các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa dần thay thế cho bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Bài báo này nhằm mục đích nêu ra những ưu điểm đáng kể khi định nghĩa lại tiêu chuẩn chẩn đoán và cách tiếp cận bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa.

**Từ khóa:** Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

### Abstract

#### DIAGNOSTIC APPROACHES FOR METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Metabolic associated fatty Liver Disease (MAFLD), a new definition of non - alcoholic fatty liver disease, has been a common cause in recent years. The illness has affected early 25% of the global population and has strong relationship with obesity and insulin resistance. The serious consequences of the disease include cirrhosis and liver cancer, but also, it may lead to increased mortality of patients who have high risk factors of cardio - vascular diseases. In 2020, the Asian Pacific Association for the Study of the Liver introduced the clinical practice guidelines with diagnostic criteria for MAFLD. The document is aimed to show the great advantages of re - defining criteria and approaches of diagnosing MAFLD.

**Keywords:** Non - alcoholic fatty disease - NAFLD, metabolic associated fatty liver disease - MAFLD, Non - alcoholic steatohepatitis.

#### Ngày nhận bài:

05/12/2022

#### Ngày phân biện:

31/01/2023

#### Ngày đăng bài:

20/4/2023

#### Tác giả liên hệ:

Trần Ngọc Lưu Phương

Email: luuphuong@

pnt.edu.vn

ĐT: 0989041560

### I. MỞ ĐẦU

Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đang gia tăng trên toàn cầu song song với tỷ lệ bệnh nhân bị béo phì và đái tháo đường típ 2. Hiện nay, khoảng 25% người trưởng thành có gan nhiễm mỡ không do rượu nhưng trên những bệnh nhân có đái tháo đường thì tỷ lệ mắc lại ở mức cao hơn là 55,5% [1]. Bệnh gan nhiễm mỡ

không do rượu có thể sẽ tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, đây là tổn thương nguy cơ cao có thể diễn tiến thành xơ hóa, nặng hơn là xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan hoặc tử vong. Tỷ lệ hiện mắc của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu dao động từ 1,5 - 6,5% trong dân số chung, nhưng có tới 37,3% ở những bệnh nhân có đái tháo đường [1]. Do đó, bệnh

gan nhiễm mỡ không do rượu có thể là biểu hiện ở gan của hội chứng chuyển hóa vì có mối liên hệ chặt chẽ với bệnh béo phì, tình trạng đề kháng insulin, đái tháo đường típ 2, tăng huyết áp và rối loạn mỡ máu. Các tác giả đều đồng thuận rằng cần một tên gọi mới cho nhóm bệnh này để có thể tiếp cận chẩn đoán và theo dõi điều trị hiệu quả hơn. Từ năm 2020, Hội Gan Mật Châu Á Thái Bình Dương (Asian Pacific Association for the Study of the Liver - APASL) đã đưa ra hướng dẫn lâm sàng về bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa dần thay thế cho tên gọi cũ. Trong bài báo này, chúng tôi sẽ nêu rõ hơn những lợi ích khi tiếp cận chẩn đoán theo hướng bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa.

## 2. NHỮNG LỢI ÍCH KHI CHẨN ĐOÁN BỆNH GAN NHIỄM MỠ DO CHUYỂN HÓA

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu được định nghĩa là có sự hiện diện của tình trạng nhiễm mỡ trên 5% thể tích gan và không có sự hiện diện của các bệnh lý gan nền khác như viêm gan mạn do vi - rút, thuốc, độc chất hoặc viêm gan tự miễn, ứ sắt, bệnh Wilson hoặc nghiện rượu [2]. Một nhóm các bệnh nhân này có thể tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, nghĩa là vừa có sự thoái hóa mỡ vừa có tổn thương tế bào gan. Đặc điểm mô học quan trọng của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu là mức độ xơ hóa nhẹ hay tiến triển, vì có tương quan với các kết cục trên lâm sàng. Về lâm sàng, bệnh thường đi kèm với các yếu tố nguy cơ tim mạch như béo phì, tình trạng đề kháng insulin, đái tháo đường típ 2, rối loạn mỡ máu, tăng triglyceride máu và tăng huyết áp. Ngoài ra, trong thực hành lâm sàng, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu được xem xét như một chẩn đoán loại trừ và chưa có nhiều phương tiện đánh giá nên việc đánh giá mức độ xơ hóa gan thường chậm trễ làm tăng nguy cơ dẫn đến các biến chứng trong và ngoài gan.

Tỷ lệ bệnh nhân bị gan nhiễm mỡ không do rượu trên thế giới là 25,24%, dao động tùy theo vùng, trong đó, cao nhất ở Trung Đông và Nam Mỹ với hơn 30%, thấp nhất ở Châu Phi 14% [2]. Tại khu vực Châu Á thường sử dụng chỉ số khối cơ thể thấp hơn so với các khu vực khác để chẩn đoán béo phì (Body Mass Index - BMI  $\geq$  23), ghi nhận tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng đáng kể là 27% [2]. Bên cạnh đó, tỷ lệ viêm gan nhiễm mỡ không do

rượu được chẩn đoán bằng mô bệnh học cũng ở mức cao như Châu Á là 63,45%, Châu Âu là 69,25% và Bắc Mỹ là 60,64%; tuy nhiên, tỷ lệ này ở những bệnh nhân không được sinh thiết chỉ là 6,67% ở Châu Á và 29,85% ở Bắc Mỹ. Điều này cho thấy chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ không do rượu còn nhiều thách thức, do không phải tất cả các bệnh nhân đều đồng ý sinh thiết gan để đánh giá mức độ tiến triển của bệnh. Đối với các phương tiện không xâm lấn như Fibrosis - 4 index (FIB - 4) hay NAFLD fibrosis score (NFS) thì độ đặc hiệu dao động từ 75 - 90% và độ nhạy  $>$  90%, chủ yếu áp dụng để loại trừ nhiều hơn là chẩn đoán xác định. Một nghiên cứu tổng hợp năm 2019 cho thấy tỷ lệ mắc gan nhiễm mỡ không do rượu ở khu vực Châu Á Thái Bình Dương là 29,62% [3]. Về vùng miền, do Châu Á có sự đa dạng về sắc tộc, lối sống, điều kiện kinh tế và dịch tễ bệnh đã tạo nên sự chênh lệch nhiều về tỷ lệ mắc bệnh: ở Indonesia có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất (51,04%) và thấp nhất ở Nhật Bản (22,28%). Ngoài ra, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng đang trở nên phổ biến ở khu vực này, tỷ lệ mắc bệnh đã tăng từ 25,28% (từ năm 1999 đến 2005) lên 33,9% (từ năm 2012 đến 2017), tương ứng với sự đô thị hóa của các đô thị ở Châu Á [3]. Ngoài ra, khu vực Đông Nam Á có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất, nhất là những thành phố lớn nơi có tỷ lệ bệnh nhân béo phì và đái tháo đường tăng đáng kể. Nếu tính tỷ lệ theo phương pháp chẩn đoán thì có 30,55% bệnh được chẩn đoán bằng siêu âm, 24,8% bằng MRI hoặc CT và 15,82% dựa vào các bảng điểm đánh giá nguy cơ gan nhiễm mỡ. Qua đó, cho thấy tỷ lệ mắc gan nhiễm mỡ không do rượu tại khu vực này có thể khó cho tỷ lệ chính xác vì phương pháp chẩn đoán chủ yếu dựa vào các phương tiện không xâm lấn, trong khi đó, sinh thiết gan mới được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh. Vì sinh thiết gan là thủ thuật xâm lấn và tâm lý e ngại của người Châu Á nên không là phương pháp được lựa chọn ưu tiên. Ngoài ra, ở những vùng lưu hành của viêm gan siêu vi cao và nếu chẩn đoán dựa vào những tiêu chí loại trừ như trước đây thì có thể làm cho việc đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ không thật sự chính xác.

Tỷ lệ mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu mỗi năm là 3 - 4%, 60% các trường hợp có thể phục hồi nếu thay đổi lối sống, 25% sẽ tiến

triển từ gan nhiễm mỡ nhẹ đến viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa tiến triển trong vòng 3 năm. Trong giai đoạn xơ hóa tiến triển thì nguy cơ xảy ra xơ gan trong vòng 7 năm và 14 năm nếu gan nhiễm mỡ nhẹ. Tỷ lệ xuất hiện ung thư gan nguyên phát là 1 - 4% mỗi năm và đáng lưu tâm hơn là nguy cơ mắc bệnh < 0,1% nhưng không qua giai đoạn xơ gan ở nhóm dân Châu Á [4]. Bên cạnh đó, mặc dù tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với những bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn nhưng tỷ lệ hiện mắc vẫn tăng đáng kể [2] do số ca mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu vẫn sẽ tiếp tục tăng. Tỷ lệ mới mắc ung thư gan do bệnh này tích lũy trong 5 năm là 1,03 - 3,06%, 10 năm là 2,7 - 8,3% [3]. Trong một nghiên cứu đoàn hệ khác cho thấy tỷ lệ mắc mới ung thư gan ở bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu không xơ gan có thể tăng lên tới 12% ở những bệnh nhân > 55 tuổi và tăng ALT; và tỷ lệ mắc mới xơ gan là 2,3% và trên nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tương tự là 7,37% [5].

Hội chứng chuyển hóa là yếu tố nguy cơ tim mạch đã được chứng minh và có nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng bệnh tim mạch cũng là một trong những nguyên nhân tử vong sau ung thư gan nguyên phát và xơ gan ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ không do rượu. Theo nghiên cứu tổng hợp trên 34000 bệnh nhân có 36,4% được chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu bằng hình ảnh học hoặc mô bệnh học có trên 70% các trường hợp xảy ra biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi trung bình là 6,9 năm [6]. Nhóm tác giả ghi nhận rằng, những bệnh nhân có gan nhiễm mỡ có nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch cao hơn 1,64 lần so với nhóm không bệnh và nguy cơ này tăng lên 2,58 lần nếu bệnh nhân có gan nhiễm mỡ nặng. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa có đủ dữ kiện để phân nhóm phân tích giữa chẩn đoán bằng hình ảnh học và mô bệnh học và chưa nêu rõ được phương pháp đánh giá mức độ gan nhiễm mỡ để có thể kết luận chính xác là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu hay viêm gan nhiễm mỡ không do rượu là yếu tố chính làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch. Một lần nữa, chúng ta lại thấy rằng tiêu chuẩn chẩn đoán loại trừ hiện tại của bệnh gây nhiều khó khăn cho việc chẩn đoán bệnh cũng như nghiên cứu mức độ ảnh hưởng của bệnh lên các biến cố liên quan đến gan và tim mạch.

### **Cơ chế sinh bệnh liên quan đến các biến cố tim mạch**

Gan nhiễm mỡ không do rượu và các bệnh lý tim mạch đều là cơ quan tổn thương đích trong hội chứng chuyển hóa và sự tương quan giữa 2 nhóm bệnh này tác động riêng biệt hay kết hợp làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch. Sự liên kết giữa 2 nhóm bệnh cũng rất phức tạp và liên quan tới nhiều cơ chế khác nhau [7]:

Tăng tích trữ mỡ nội tạng ở gan và các cơ quan khác như màng ngoài tim, tuyến tụy, thận, hoặc cơ xương gây rối loạn chức năng chuyển hóa ở các cơ quan này. Sự tăng tích mỡ bất thường này sẽ gây giải phóng các chất chuyển hóa có gốc từ chất béo và hoạt hóa phản ứng viêm làm thay đổi cơ chế sinh lý bệnh tại chỗ và hệ thống dẫn đến sự phát triển của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh tim mạch, tương tự như những bệnh nhân thừa cân và béo phì.

Trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, sự tích trữ mỡ ở trong gan là do sự mất cân bằng giữa việc thu nhận và thải trừ mỡ qua các con đường sau: nhập bất thường từ mỡ trong hệ thống tuần hoàn, tăng tạo mỡ ở gan, oxy hóa các axit béo bù trừ không đủ và tạo ra nhiều mỡ xấu như lipoprotein trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL). Sự tăng hấp thu mỡ và tăng tạo mỡ ở gan gây tăng tích trữ triglyceride ở gan đồng thời sản xuất ra các hạt VLDL lớn, giàu triglyceride, làm tăng vận chuyển mỡ từ gan đến các mô ngoại biên gây rối loạn mỡ máu hỗn hợp, đặc trưng là tăng triglyceride, giảm lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL) hoặc tăng ưu thế lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL) và các lipoprotein giàu triglyceride hình thành xơ vữa động mạch.

Rối loạn chuyển hóa đường và tình trạng đề kháng insulin ở gan đóng vai trò quan trọng trong cả bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh tim mạch. Rối loạn chuyển hóa đường ở nhóm bệnh nhân này có thể gây nên phản ứng viêm toàn thân, béo trung tâm thường xảy ra ở những trường hợp tăng cân bất thường và tăng tích trữ mỡ nội tạng. Tình trạng tích trữ mỡ bất thường ở gan gây giảm thải insulin và ở tụy làm rối loạn chức năng tiết insulin của tế bào beta tụy, dẫn đến tình trạng tăng đề kháng insulin. Nếu bất thường này kéo dài sẽ tác động lên nhiều quá trình như: (i) tăng sản xuất glucose ở gan, (ii) tăng giải phóng các axit béo tự do, (iii) gây xơ vữa động mạch và rối loạn điều hòa hệ Renin - Angiotensin - Aldosteron,

các tác động trên góp phần gây nên các biến cố tim mạch.

Tăng nguy cơ hình thành xơ vữa động mạch do rối loạn chức năng nội mô khi có tình trạng stress oxy hóa, rối loạn tổng hợp các lipoprotein kéo dài. Ngoài ra, trên những bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu còn ghi nhận asymmetric dimethyl arginine (ADMA) bị phân cắt nhiều trong gan và tăng nồng độ trong máu, làm giảm tổng hợp nitricoxit dẫn đến rối loạn điều hòa vận mạch, tăng tính thấm thành mạch và rối loạn chức năng tiểu cầu.

### **Cơ chế sinh bệnh liên quan đến hội chứng chuyển hóa**

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là yếu tố nguy cơ của bệnh đái tháo đường ở những bệnh nhân béo phì và không béo phì. Trong nghiên cứu đoàn hệ có 4629 trường hợp được chia làm 2 nhóm bệnh nhân béo phì và không béo phì với điểm cắt BMI là  $23\text{kg/m}^2$  hơn 10 năm để đánh giá tỷ lệ mắc mới đái tháo đường trên những bệnh nhân có gan nhiễm mỡ không do rượu. Trong thời gian theo dõi trung bình là 12,8 năm, 7,6% trường hợp được chẩn đoán đái tháo đường [8]. Trong đó, nhóm béo phì có nguy cơ mắc bệnh cao nhất là 6,77 lần và điều ngạc nhiên là nhóm bệnh nhân không béo phì nhưng có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu lại có tỷ lệ mắc bệnh cao (14,4%) hơn nhóm béo phì mà không có bệnh này đi kèm (8%) và nguy cơ mắc đái tháo đường ở nhóm này là 3,59 lần. Kết quả này cho thấy rằng, sự hiện diện của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là yếu tố nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường, ngay cả ở những bệnh nhân không béo phì. Hơn thế nữa, những bệnh nhân đái tháo đường típ 2 kèm bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu thường kiểm soát đường kém, có nhiều biến chứng mạch máu nhỏ và tăng nguy cơ tử vong [9]. Gần 90% bệnh nhân bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có ít nhất một trong những đặc điểm của hội chứng chuyển hóa như tăng triglyceride máu, giảm HDL, rối loạn đường huyết đói, tăng chỉ số vòng bụng và tăng huyết áp. Qua đó, chúng tôi nhấn mạnh rằng việc tăng tích trữ mỡ nội tạng và tình trạng đề kháng insulin đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.

Lợi ích của việc thay đổi từ bệnh gan nhiễm mỡ do rượu sang bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa

Qua những yếu tố cơ chế bệnh sinh đã đề cập thì dường như tên “bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu” không còn phù hợp cho xu hướng tiếp cận bệnh trong bối cảnh hiện tại. Nhóm bệnh nhân thừa cân/béo phì, hội chứng chuyển hóa hay đái tháo đường típ 2 có xu hướng gia tăng nhanh trên toàn thế giới trong những năm gần đây kéo theo tỷ lệ mắc gan nhiễm mỡ cũng tăng cao hơn. Theo thống kê của hội sức khỏe và dinh dưỡng của Mỹ (National Health and Nutrition Examination Survey) năm 2017, tỷ lệ mắc xơ gan do viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa đáng kể do bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu tăng gấp đôi trong vòng 2 thập kỷ (1999 - 2002 so với 2009 - 2012); tỷ lệ này cũng tăng song song với sự gia tăng của bệnh béo phì và đái tháo đường típ 2 và tăng nguy cơ tử vong do các biến chứng của bệnh tim mạch nhiều hơn so với biến chứng liên quan tới gan [10]. Trong một nghiên cứu tại Hàn Quốc, khi tiếp cận bệnh nhân theo 4 nhóm: bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu kèm chuyển hóa và không phải gan nhiễm mỡ để đánh giá nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch. Những trường hợp được chẩn đoán là bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa (có thể đi kèm hoặc không bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu) có nguy cơ mắc các biến cố tim mạch cao hơn ở nhóm không có gan nhiễm mỡ. Nhóm bệnh nhân chỉ được chẩn đoán là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu lại có nguy cơ thấp hơn nhóm bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa [11]. Nhóm chỉ có bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu thì chỉ có sự tương quan thấp với nguy cơ nhồi máu cơ tim và không tương quan với tỷ lệ tử vong. Qua đó, chúng ta thấy nếu tiếp cận theo hướng bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa thì việc theo dõi bệnh nhân có vẻ là bao quát hơn và giúp đánh giá sớm các biến chứng, đặc biệt là biến chứng tim mạch.

Trong thực hành lâm sàng, các bệnh nhân gan nhiễm mỡ thường có cả sự ảnh hưởng của yếu tố rượu và hội chứng chuyển hóa đi kèm, nên việc có ranh giới rõ ràng để xác định nguyên nhân gan nhiễm mỡ trên những bệnh nhân này thường gây khó khăn trong việc chẩn đoán, dẫn đến chậm trễ trong việc theo dõi diễn tiến của bệnh. Đa số các trường hợp thường được phát hiện khi đã có xơ gan

nhưng không xác định được nguyên nhân gây bệnh chính xác. Bên cạnh đó, do tên gọi mà bệnh chỉ thường được tiếp cận chẩn đoán theo phương pháp loại trừ, hay là chủ yếu chỉ loại trừ bệnh gan rượu hoặc là viêm gan siêu vi ở các nước có tần suất mắc bệnh cao như Việt Nam mà không chú ý đến các nhóm nguyên nhân khác có thể gây gan nhiễm mỡ (Bảng 1). Do đó, chúng ta càng thấy rằng có sự tương quan giữa gan nhiễm mỡ với các bệnh lý chuyển hóa khác hay bệnh gan nhiễm mỡ có thể là biểu hiện ở gan của hội chứng chuyển hóa và có thể có nhiều hơn một nguyên nhân gây bệnh nên cần một định nghĩa mới phù hợp hơn cho nhóm bệnh lý này.

### 3. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN

#### Định nghĩa và chẩn đoán

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đang được quan tâm nhiều hơn trong xu hướng các bệnh lý chuyển hóa tăng nhanh. Vì tiếp cận bệnh theo hướng loại trừ nên việc chẩn đoán bệnh chưa được thống nhất và gây nhiều khó

khăn, nên từ năm 2020, Hội Gan Mật Châu Á Thái Bình Dương đã chuyển sang tiếp cận chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa thay thế dần cho tên gọi cũ. Tiêu chuẩn chẩn đoán mới này đưa ra hướng chẩn đoán dựa trên hội chứng chuyển hóa của bệnh nhân, “tiêu chuẩn chẩn đoán dương” bất kể mức độ uống rượu và đồng mắc các bệnh lý gan khác (Bảng 1). Qua đó, các chuyên gia mong muốn chẩn đoán này sẽ giúp đồng nhất trong xác định nhóm nguy cơ của bệnh và chủ động phân tầng nguy cơ để có hướng theo dõi phù hợp giúp phát hiện sớm các biến chứng trên gan và bệnh lý tim mạch khác (Sơ đồ 1). Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa dựa vào việc phát hiện tình trạng gan nhiễm mỡ (mô bệnh học, dấu ấn huyết thanh hoặc hình ảnh học) và có sự hiện diện của 1 trong 3 tiêu chí sau [12]:

- Thừa cân hoặc béo phì (BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$  ở người da trắng hoặc  $\geq 23\text{kg/m}^2$  ở người Châu Á)
- Đái tháo đường típ 2
- Bằng chứng tối thiểu có 2 đặc điểm của hội chứng chuyển hóa trên lâm sàng (Sơ đồ 1)

<b>GAN NHIỄM MỠ</b> (phát hiện bằng hình ảnh học hoặc mô bệnh học)			
<i>Loại trừ nguyên nhân thứ phát</i>	<b>Thừa cân/ Béo phì</b>	<b>BMI bình thường</b>	<b>Đái tháo đường típ 2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Rượu</b> (<math>\geq 30\text{g}</math> ở nam, <math>\geq 20\text{g}</math> ở nữ)</li> <li>▪ <b>Viêm gan siêu vi C</b> (genotype 3)</li> <li>▪ <b>Uống thuốc kéo dài</b> (corticosteroids, valproic acid, tamoxifen, methotrexate, amiodarone)</li> <li>▪ <b>Bệnh di truyền</b> (Ú sắt, Viêm gan tự miễn, Celiac, bệnh Wilson)</li> <li>▪ <b>Khác:</b> nhịn đói, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch toàn phần, suy giáp, suy tuyến yên...)</li> </ul>	<p><b>Bằng chứng tối thiểu có 2 đặc điểm của hội chứng chuyển hóa trên lâm sàng</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chu vi vòng eo <math>\geq 102/88</math> cm ở người nam và nữ da trắng hoặc <math>\geq 90/80</math> ở người nam và nữ Châu Á</li> <li>▪ Tăng huyết áp <math>\geq 135/85</math> mmHg hoặc đang dùng thuốc</li> <li>▪ Triglyceride máu <math>\geq 150</math> mg/dL hoặc đang dùng thuốc</li> <li>▪ HDL-c máu <math>&lt; 40</math> mg/dL (<math>&lt; 1</math> mmol/L) ở nam và <math>&lt; 50</math> mg/dL (<math>&lt; 1,3</math> mmol/L) ở nữ hoặc đang dùng thuốc</li> <li>▪ Tiền đái tháo đường (Đường huyết đói 100 - 125 mg/dL (5,6 - 6,9 mmol/L) hoặc đường huyết sau ăn 2 giờ 140 - 199 mg/dL (7,8 - 11 mmol/L) hoặc HbA1c 5,7 - 6,4%)</li> <li>▪ Homeostasis Model Assessment (HOMA) - điểm đề kháng insulin <math>\geq 2,5</math></li> <li>▪ High - sensitive C - reactiveprotein (hs - CRP) <math>&gt; 2</math> mg/dL</li> </ul>		
<b>BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU</b>	<b>BỆNH GAN NHIỄM MỠ DO CHUYỂN HÓA</b>		

Sơ đồ 1. Sự khác nhau giữa chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa [13]

Bên cạnh đó, trên những bệnh nhân xơ gan thì tỷ lệ mỡ gan giảm đáng kể dẫn đến việc chẩn đoán nguyên nhân do gan nhiễm mỡ khó khăn cũng được hướng dẫn chẩn đoán. Nếu các bệnh nhân xơ gan không có đặc điểm mô bệnh học đặc trưng nhưng thỏa các tiêu chuẩn của bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa nên được cân nhắc chẩn đoán nếu có các bằng chứng trong quá khứ hoặc hiện tại có các yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa (Sơ đồ 1) kèm theo [12]:

- Tiền căn có gan nhiễm mỡ trên sinh thiết gan
- Gan nhiễm mỡ trên hình ảnh học

### Các bệnh gan khác ảnh hưởng đến chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa

Vì chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa không còn là chẩn đoán loại trừ và dựa vào những rối loạn chuyển hóa của bệnh, do đó, có thể chẩn đoán đi kèm với các bệnh gan khác như bệnh gan rượu, viêm gan siêu vi B, C mạn, viêm đường mật nguyên phát, xơ hóa đường mật nguyên phát, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân Châu Á. Ngoài ra, khi thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán của bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa có thể do một hoặc nhiều nguyên nhân gây gan nhiễm mỡ có thể xảy ra tại thời điểm chẩn đoán hoặc là trong quá trình theo dõi của bệnh (Bảng 1).

**Bảng 1.** Nguyên nhân của gan nhiễm mỡ [12]

Phân nhóm	Nguyên nhân
Bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa	Thừa cân/Béo phì, đái tháo đường típ 2, hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân có cân nặng bình thường
Gan nhiễm mỡ do rượu	Uống rượu đáng kể (> 21 đơn vị rượu ở nam và > 14 đơn vị rượu ở nữ trong 2 năm), uống nhiều rượu (> 5 đơn vị rượu ở nam và > 4 đơn vị rượu ở nữ trong vòng 2 giờ), và lượng rượu uống cộng dồn > 100kg
Các nguyên nhân khác	Sử dụng kéo dài các thuốc gây gan nhiễm mỡ (corticosteroids, valproic acid, tamoxifen, methotrexate, amiodarone,...), tiếp xúc với hóa chất, nhiễm HCV genotype 3, bệnh Wilson, bệnh Celiac, nhịn đói, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch toàn phần, rối loạn chuyển hóa mỡ, bệnh tích trữ collagen, hội chứng Cushing,...

Trên những bệnh nhân có nhiều nguyên nhân gây gan nhiễm mỡ thường có diễn tiến bệnh và đáp ứng điều trị khác với những bệnh nhân chỉ có một nguyên nhân. Theo nghiên cứu đoàn hệ có 40% bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn kèm với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu có tỷ lệ xơ hóa tiến triển cao hơn và rút ngắn thời gian xuất hiện các biến chứng tại gan, thường gặp nhất là ung thư gan nguyên phát, so với nhóm chỉ có viêm gan siêu vi B mạn [14]. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của hai nguyên nhân này là khác nhau, nhưng diễn tiến của bệnh đều trải qua con đường hoại tử tế bào gan. Chính quá trình này gây rối loạn chu trình chết của tế bào gan, tăng sinh phản ứng viêm mạn làm kích hoạt sản xuất các tế bào sợi của các tế bào hình sao hình thành xơ hóa ở khoảng cửa. Hội chứng chuyển hóa làm tăng nguy cơ xơ hóa tiến triển ở bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn, đồng thời tổn thương do viêm gan nhiễm mỡ không

do rượu tạo thêm một tổn thương thứ phát trên tế bào gan vốn đã bị ảnh hưởng do viêm gan siêu vi B mạn, làm cản trở tiến trình đảo ngược của quá trình xơ hóa. Tương tự, có khoảng 38% bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn có bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa đi kèm [2]. Các thuốc kháng vi - rút đã được chứng minh là giảm tình trạng đề kháng insulin, gan nhiễm mỡ và xơ hóa ở nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là những bệnh mang genotype 3.

Rượu có thể là một yếu tố quan trọng trong việc đánh giá mức độ và tiến triển của bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa. Thói quen uống rượu mức độ nhẹ (1 - 9,9 gram/ngày) và trung bình (10 - 29,9 gram/ngày; 10 - 19,9 gram/ngày ở nữ) không hiếm gặp ở những bệnh nhân này. Theo báo cáo tại Mỹ gần 2/3 bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu uống rượu mức trung bình (khoảng 4 đơn vị rượu/tuần) [15]. Do đó, khi chẩn đoán bệnh cần ghi nhận tiền căn uống

rượu một cách tỉ mỉ để có thể có hướng tiếp cận phù hợp. Hiện tại, các tác giả vẫn chưa thống nhất về “ngưỡng an toàn” khi uống rượu trên bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, vì có những bệnh nhân uống mức độ nhẹ vẫn tăng nguy cơ xơ gan và ung thư gan, nhưng số khác lại giảm nguy cơ viêm gan nhiễm mỡ. Tuy nhiên, tiến triển của bệnh có thể sẽ xấu nhanh hơn dưới sự tác động kép của hội chứng chuyển hóa và rượu ở nhóm bệnh nhân này nên được khuyến khích hạn chế uống rượu nếu có thể, hoặc chỉ được uống ở ngưỡng thấp hơn so với các khuyến cáo hiện tại.

### Các yếu tố nguy cơ của bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa

Thừa cân/béo phì có liên quan chặt chẽ với sự hình thành và tiến triển của bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa, tuy nhiên, kiểu hình thừa cân béo phì mới là yếu tố quan trọng hơn là cân nặng. Gần 1/3 số bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa và có BMI bình thường vẫn thỏa các tiêu chuẩn của hội chứng chuyển hóa. Trong đó, có 19,2% người gầy, 40,8% không béo phì và không có sự khác biệt về tổn thương mô bệnh học [16]. Bên cạnh đó, nhóm dân Châu Á thường có kiểu béo trung tâm mặc dù

có BMI thấp, hay là những người Mỹ gốc Á có tình trạng đề kháng insulin cao hơn người da trắng mặc dù có cùng BMI hoặc thấp hơn [17].

Dựa trên các cơ chế bệnh sinh đã đề cập, hội chứng chuyển hóa là yếu tố nguy cơ của bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, đặc biệt trên những bệnh nhân đái tháo đường típ 2 luôn có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn và xơ hóa tiến triển lên đến 10 - 20%. Do đó, trên những đối tượng có yếu tố nguy cơ cao như thừa cân, béo phì, đái tháo đường típ 2 hoặc hội chứng chuyển hóa cần được tầm soát sớm bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa bằng siêu âm bụng giúp phát hiện sớm, phân tầng nguy cơ để đưa ra quyết định can thiệp như thay đổi lối sống và kiểm soát cân nặng sớm, làm giảm nguy cơ biến chứng và tử vong.

Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ như hệ vi sinh vật đường ruột, gen, chủng tộc... (Bảng 2) cũng có những bằng chứng cho thấy có liên quan đến tăng nguy cơ gây béo trung tâm và hội chứng chuyển hóa, tuy nhiên, còn thiếu nhiều số liệu cụ thể để có thể khẳng định được sự tương quan chặt chẽ. Chúng tôi mong rằng khi có hướng tiếp cận mới thì các yếu tố nguy cơ này sẽ càng được làm sáng tỏ hơn để giúp tiếp cận và điều trị bệnh hiệu quả.

**Bảng 2.** Các yếu tố nguy cơ của bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa [12]

Yếu tố nguy cơ chính	Yếu tố thường gặp và không thường gặp
Thừa cân - béo phì	Hệ vi sinh vật ở ruột
Béo trung tâm	Tăng axit uric máu
Đái tháo đường típ 2	Suy giáp
Rối loạn mỡ máu	Hội chứng ngưng thở khi ngủ
Tăng huyết áp động mạch	Hội chứng buồng trứng đa nang
Hội chứng chuyển hóa	Đa hồng cầu
Đề kháng insulin	Suy tuyến yên
Chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa, nước uống có đường, thực phẩm chế biến sẵn	Đột biến gen: PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 và HSD17B13
Lối sống hoặc nghề nghiệp ít vận động	Biểu hiện bất thường liên quan tới gen: micro RNAs (miR), methyl hóa DNA, điều hòa histone, thay đổi protein ubiquitin
Thiếu cơ hay chứng teo cơ ở người già	Tiền căn cá nhân hoặc gia đình có đái tháo đường típ 2, bệnh mạch máu sớm, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp (liên quan hội chứng chuyển hóa), gan nhiễm mỡ

## **Tiếp cận chẩn đoán**

### ***Các xét nghiệm chẩn đoán***

Theo như hướng dẫn của Hội Gan Mật Châu Á Thái Bình Dương, các xét nghiệm không xâm lấn hoặc hình ảnh học cũng góp phần chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, đánh giá độ nặng, theo dõi tiến triển và đáp ứng điều trị của bệnh. Trong thực hành lâm sàng, siêu âm bụng thường dùng đầu tiên để phát hiện tình trạng gan nhiễm mỡ vì tính phổ biến ở các cơ sở y tế và có chi phí thấp. Một số kỹ thuật khác như controlled attenuation parameter (CAP) bằng siêu âm đàn hồi (transient elastography) có độ nhạy cao hơn so với siêu âm thường; trên các bệnh nhân béo phì hoặc thừa cân, cần sử dụng đầu dò XL để tăng độ chính xác của kết quả. MRS hoặc MRI proton density fat fraction (MRI - PDFF) hiện được xem là xét nghiệm chính xác nhất để chẩn đoán bệnh, tuy nhiên chi phí cao nên còn hạn chế áp dụng.

Mức độ xơ hóa là bước tiếp theo cần đánh giá vì tương quan nhiều đến tỷ lệ mắc các biến chứng và tử vong của bệnh. Hiện nay, các dấu ấn sinh học của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu chưa được khuyến cáo thực hiện trên lâm sàng. Bên cạnh đó, các điểm xơ hóa đơn giản như chỉ số (AST) - to - platelet ratio index (APRI), FIB-4, NFS sử dụng các chỉ số sinh hóa thông thường và chi phí thấp có độ chuyên còn khiêm tốn nhưng có giá trị dự đoán tốt. Các điểm cắt để dự đoán nguy cơ xơ hóa thấp, trung bình và cao như sau: APRI (0,5 và 1,5), FIB-4 (1,30 và 2,67), NFS ( $< -1,455$  và  $> 0,67611$ ) [12]. Các thang điểm này đơn giản, dễ áp dụng để tầm soát trong chăm sóc ban đầu, nhưng men gan có thể không tăng trong các trường hợp đã xơ hóa hoặc tăng theo tuổi thì những thang điểm này giảm độ dự đoán. Vì vậy, để dự đoán tốt hơn, chúng ta có thể phối hợp tối thiểu là 2 phương pháp không xâm lấn để đánh giá xơ hóa.

Với sự phát triển của các phương pháp không xâm lấn để chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ hoặc các giai đoạn xơ hóa, thì sinh thiết gan dường như ít được thực hiện. Tuy nhiên, sinh thiết gan vẫn có vai trò quan trọng khi cung cấp hình ảnh mô bệnh học để chẩn đoán

loại trừ các trường hợp có kết quả xét nghiệm bất thường không tương ứng với đặc điểm lâm sàng. Một số trường hợp như men gan tăng, gan nhiễm mỡ nặng nhưng bệnh nhân không thỏa đặc điểm của hội chứng chuyển hóa hoặc giảm tiểu cầu không do suy gan có thể làm sai số các thang điểm đánh giá xơ hóa. Ngoài ra, các đặc điểm mô bệnh học của bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa còn cung cấp thêm các thông tin về bệnh giúp các nhà nghiên cứu phát triển thêm các phương pháp đánh giá và điều trị.

### ***Đánh giá biến chứng***

Ung thư gan nguyên phát, biến chứng tim mạch là những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ do chuyển hóa. Do đó, trong thực hành lâm sàng cần phải đánh giá những nguy cơ này nhằm phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Nếu độ cứng của gan  $> 15\text{kPa}$  thì cần cân nhắc tầm soát ung thư gan nguyên phát. Siêu âm bụng vẫn là phương tiện dễ tiếp cận và chẩn đoán bệnh, mặc dù khả năng phát hiện các ung thư ở giai đoạn sớm còn hạn chế, nhưng có thể gợi ý để làm các xét nghiệm hình ảnh học như CTscan, MRI. Ngoài ra, phối hợp với chỉ số AFP cũng được khuyến cáo giúp chẩn đoán bệnh sớm hơn.

Các biến chứng tim mạch đôi khi xảy ra sớm hơn cả các biến chứng gan trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa do xơ vữa động mạch, tăng nguy cơ trên những bệnh có xơ hóa nặng. Do đó, đối với các bệnh nhân đã có tiền căn hoặc đang có các biểu hiện của bệnh lý tim mạch nên được theo dõi định kỳ với các bác sĩ chuyên khoa. Những bệnh nhân có xơ hóa nặng thì cần được tầm soát điện tâm đồ, siêu âm tim - mạch máu định kỳ và các xét nghiệm tương ứng với các đặc điểm của bệnh và có thể lập lại định kỳ 2 - 3 năm nếu chưa có biến chứng [18]. Ngoài ra, cần phải kiểm soát các yếu tố khác như mỡ máu, huyết áp và đường huyết để giảm nguy cơ xảy ra các biến chứng tim mạch.

## **3. KẾT LUẬN**

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa nên dần thay thế cho tên gọi cũ vì bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là một biểu hiện ở gan của hội

chúng chuyển hóa, gây nên do tăng tích trữ mỡ nội tạng và tăng đề kháng insulin. Nguy cơ mắc bệnh và tử vong do các biến cố tim mạch là biến chứng thường gặp sau ung thư gan nguyên phát và xơ gan. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa đã chuyển hướng tiếp cận từ loại trừ thành chẩn đoán xác định bất kể ngưỡng uống rượu và các bệnh gan khác, giúp cho việc chẩn đoán bệnh trở nên rõ ràng và đơn giản hơn. Với những lợi ích khi thay đổi đã đề cập trong bài, hy vọng chúng ta sẽ có nhiều nghiên cứu mới sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán này nhằm làm sáng tỏ hơn các diễn tiến và mức độ tổn thương của bệnh tương ứng với các biến cố trong và ngoài gan, giúp việc quản lý bệnh hiệu quả hơn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Younossi ZM, Henry L. The Global Burden of Non - alcoholic Steatohepatitis. 2019;1(1).
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2016;64(1):73-84.
3. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non - alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999 - 2019: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(5):389-98.
4. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *Journal of hepatology*. 2017;67(4):862-73.
5. Lee TY, Wu JC, Yu SH, Lin JT, Wu MS, Wu CY. The occurrence of hepatocellular carcinoma in different risk stratifications of clinically noncirrhotic nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of cancer*. 2017;141(7):1307-14.
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non - alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta - analysis. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):589-600.
7. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2021;110(7):921-37.
8. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, et al. The impact of non - alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36(2):275-83.
9. Martins E, Oliveira A. NAFLD and cardiovascular disease. *Porto biomedical journal*. 2018;3(2):e2.
10. Kabbany MN, Selvakumar PKC, Watt K, Lopez R, Akras Z, Zein N, et al. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis - Associated Cirrhosis in the United States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2017;112(4).
11. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic Dysfunction - Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2021;19(10):2138-47.e10.
12. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology international*. 2020;14(6):889-919.
13. Rosato V, Masarone M, Aglitti A, Persico M. The diagnostic conundrum in non - alcoholic fatty liver disease. *Exploration of Medicine*. 2020;1(5):259-86.
14. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, de Man RA, Feld JJ, Hansen BE, et al. Nonalcoholic

- Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All - Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2020;71(2):539-48.
15. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2019; 157(3):590-3.
16. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non - obese or lean non - alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta - analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(8):739-52.
17. Chandalia M, Lin P, Seenivasan T, Livingston EH, Snell PG, Grundy SM, et al. Insulin Resistance and Body Fat Distribution in South Asian Men Compared to Caucasian Men. *PLOS ONE*. 2007;2(8):e812.
18. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non - alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of hepatology*. 2016;65(2):425-43.