

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.1

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD): bệnh hệ thống ngoài gan

Đoàn Lê Minh Hạnh¹, Trần Thị Khánh Tường¹

¹Bộ môn Nội Tổng quát - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

Tóm tắt

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (Metabolic Associated Fatty Liver Disease - MAFLD) là định nghĩa mới được đề xuất bởi hội đồng chuyên gia quốc tế năm 2021 để thay thế cho thuật ngữ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD) và đã được Hiệp hội nghiên cứu về gan Châu Á - Thái Bình Dương đưa vào hướng dẫn chẩn đoán và điều trị [1]. Đây là một sự thay đổi trong mô hình, nhấn mạnh vai trò nhân quả chính của rối loạn chuyển hóa, thay đổi về dịch tễ học, sinh lý bệnh và quan trọng là MAFLD có thể được chẩn đoán xác định còn NAFLD chỉ là chẩn đoán loại trừ. Do vậy, trong tương lai, MAFLD có thể sẽ ngày càng được sử dụng rộng rãi hơn và được xem như là một tiêu chuẩn để xác định các đối tượng có nguy cơ mắc bệnh gan và ngoài gan tiến triển [1]. MAFLD được xem là nguyên nhân chính gây bệnh gan trên toàn thế giới và ảnh hưởng gần một phần tư (24%) dân số toàn cầu [2]. Đây là nguyên nhân dẫn đến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) ngày càng gia tăng và tử vong do gan. Lối sống ít vận động và chế độ dinh dưỡng nhiều năng lượng sẽ làm cho MAFLD tiếp tục tăng trong tương lai. Hiểu biết thêm về MAFLD sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng phát hiện sớm tình trạng xơ hóa gan và có hành động giúp giảm thiểu tiến triển bệnh và cải thiện tỷ lệ tử vong.

Từ khóa: Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, MAFLD, xơ hóa gan.

Abstract

Metabolic - associated fatty liver disease (MAFLD): a systemic disease beyond the liver

Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is a new definition proposed by an international panel of experts in 2021 to replace the term Non - Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and has been included in the diagnosis and treatment guidelines by the Asia - Pacific Association for the Study of the Liver [1]. This is a paradigm shift, emphasizing the major causal role of metabolic disorders, changes in epidemiology and pathophysiology, and importantly, that MAFLD can be definitively diagnosed while NAFLD is exclusive diagnosis. Therefore, in the future, MAFLD may be used more and more widely and as a criterion for identifying subjects at risk for advanced liver and extrahepatic disease [1]. MAFLD is considered a major cause of liver disease worldwide and affects nearly a quarter (24%) of the global population [2]. This is the cause of an increasing in cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and death from liver. A sedentary lifestyle and a high - calorie diet will make MAFLD continue to increase in the future. Understanding more about MAFLD will help clinicians detect liver fibrosis early and take action to reduce disease progression and improve mortality.

Keywords: Metabolic - Associated Fatty Liver Disease, MAFLD, liver fibrosis.

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Đoàn Lê Minh Hạnh

Email:

hanhdm@pnt.edu.vn

ĐT: 0983315127

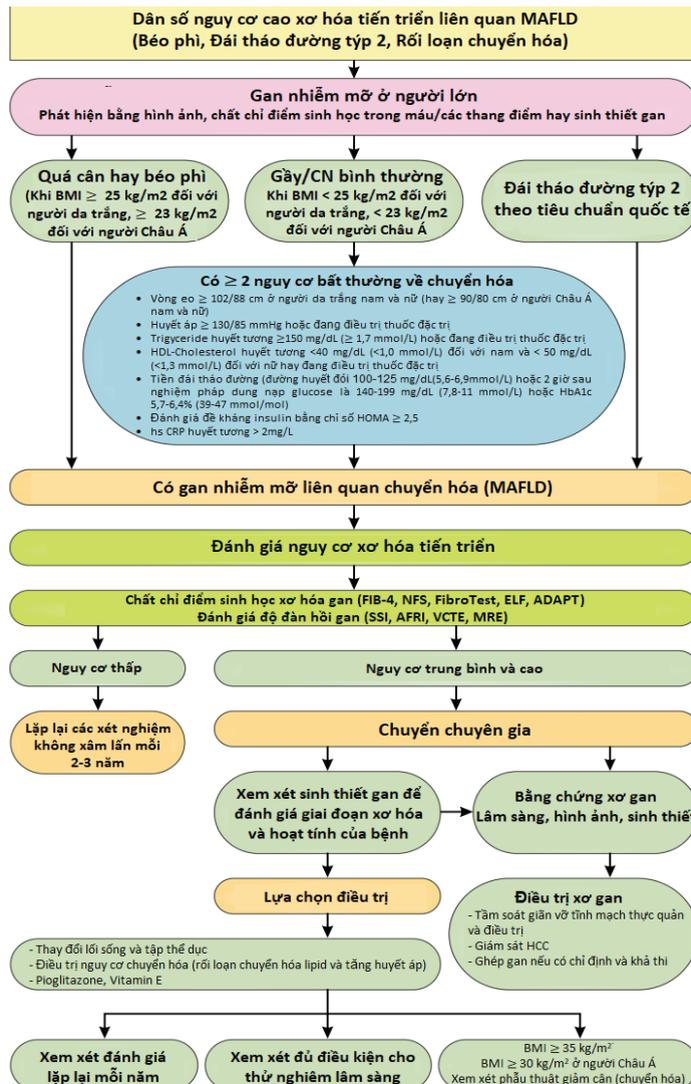
1. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ngày càng được quan tâm nhiều hơn, một phần do sự gia tăng toàn cầu về tỷ lệ mắc bệnh [3]. Tuy nhiên, bệnh này có tính không đồng nhất và trước đây được gọi là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). Khái niệm này ảnh hưởng nhiều đến việc ra quyết định lâm sàng do NAFLD là chẩn đoán loại trừ. Để giải quyết vấn đề này, Hiệp hội Nghiên cứu về Gan Châu Á Thái Bình Dương (Asian Pacific Association For The Study of Liver - APASL) đã đề xuất một danh pháp thích hợp hơn là “Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa” hoặc MAFLD [3].

Lợi ích chính của danh pháp mới này là sự thay đổi về chẩn đoán dựa trên sự hiện diện của rối loạn chuyển hóa là nguyên nhân chính của bệnh. Chẩn đoán MAFLD được phát triển từ

“tiêu chí dương tính” bất kể có uống rượu hoặc có các bệnh gan đồng thời khác (Sơ đồ 1.1) [1]. Ngoài ra, danh pháp mới này giúp xác định một nhóm bệnh nhân đồng nhất và sẽ hướng dẫn phân tầng bệnh nhân MAFLD. Như vậy, chẩn đoán MAFLD dựa trên phát hiện gan nhiễm mỡ (mô học gan, dấu ấn sinh học hoặc hình ảnh không xâm lấn) cùng với sự hiện diện của ít nhất một trong ba tiêu chí bao gồm thừa cân hoặc béo phì, đái tháo đường týp 2 hoặc bằng chứng lâm sàng về rối loạn chuyển hóa, chẳng hạn như vòng eo tăng và mỡ máu hoặc đường huyết bất thường.

Một nghiên cứu đoàn hệ gần đây trên 13.083 bệnh nhân từ cơ sở dữ liệu NHANES III (Khảo sát đánh giá về sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia) cho thấy các tiêu chí MAFLD thực tế hơn và có khả năng xác định bệnh nhân nguy cơ cao hơn các tiêu chí NAFLD trước đây [4].



Sơ đồ 1. Lưu đồ chẩn đoán, đánh giá và theo dõi bệnh nhân MAFLD 2

APRI = AST/số lượng tiểu cầu. FIB - 4: chỉ số xơ hóa - 4. NFS: điểm xơ hóa MAFLD. ELF: xơ hóa gan tiến triển. ADAPTA: Lưu đồ xơ hóa dựa trên PRO-C3 bao gồm tuổi, có sỏi đường, PRO-C3 và số lượng tiểu cầu, SSI: siêu âm đo độ đàn hồi gan; AFRI: tạo hình bằng xung lực bức xạ âm; VCTE: sóng biến dạng tạo ra từ đầu dò; MRE cộng hưởng từ đàn hồi.) [2]

2. DỊCH TỄ

Gần đây có nhiều nghiên cứu chứng minh sự gia tăng theo cấp số nhân của MAFLD ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương trong ba thập niên qua [5]. Một phân tích tổng quan về tỷ lệ mắc MAFLD trên 13.044.518 bệnh nhân Châu Á cho thấy tỷ lệ hiện mắc MAFLD trong khu vực này là 29,62% (KTC 95% 28,13 - 31,15) [6]. Tỷ lệ mắc MAFLD thay đổi và có xu hướng tăng giữa các quốc gia tùy thuộc vào đặc điểm khu vực và chủng tộc. Chẳng hạn như, tỷ lệ MAFLD ở Thượng Hải (Đông Trung Quốc) được ước tính đã tăng từ 15% trước năm 2005 lên 38,17% vào năm 2012 [7]. Trong khi đó, tỷ lệ bệnh ở Tân Hương, tỉnh Hà Nam (miền Trung Trung Quốc) là 29,85% vào năm 2017 [8]. Ở Đài Loan, tỷ lệ MAFLD được ước tính là 11,4% trong dân số chung [9]. Tỷ lệ này tăng cao ở nhóm người lớn tuổi (50,1%) và ở những người có lối sống ít vận động như tài xế taxi (66,4%) [10]. Tỷ lệ gan nhiễm mỡ ở người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ được siêu âm bụng là 27,3% đối với Hàn Quốc [11]. Một nghiên cứu dựa trên siêu âm ở Bangladesh trên 2782 người tham gia cho thấy rằng tỷ lệ chung MAFLD là 33,86%, không có sự khác biệt giữa các nhóm dân cư thành thị và nông thôn, ghi nhận này cho thấy rằng Bangladesh có tỷ lệ MAFLD cao nhất ở Nam Á [12]. Một sự thay đổi đáng kể tương

tự trong tỷ lệ hiện mắc MAFLD (5 - 30%) trong các báo cáo từ Singapore, Malaysia, Sri Lanka, và Indonesia [2]. Trong khi tỷ lệ MAFLD rất khác nhau giữa các nước, có một điểm chung là xu hướng ngày càng tăng theo thời gian. Với mức độ cao viêm gan vi rút trong khu vực và như chẩn đoán trước đây tiêu chí dựa trên việc loại trừ các bệnh gan khác, nó có thể dẫn đến việc báo cáo không đầy đủ về gánh nặng thực sự của MAFLD. Điều này càng làm nổi bật nhu cầu cấp thiết về “tiêu chí dương tính” để chẩn đoán bệnh. Một phân tích tổng hợp gần đây (18 nghiên cứu) cho thấy rằng tỷ lệ mắc MAFLD hàng năm ở các nước Châu Á là 50,9 trường hợp trên 1000 người - năm (KTC 95% 44,8 - 57,4) [13].

3. YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA MAFLD

MAFLD là một thách thức về sức khỏe cộng đồng ở nhiều nơi của khu vực Châu Á - Thái Bình Dương do những thay đổi về kinh tế xã hội và sự chuyển đổi nhanh chóng từ suy dinh dưỡng sang dinh dưỡng quá mức. Tình trạng dư thừa năng lượng do chế độ ăn uống mất cân bằng dinh dưỡng và không lành mạnh góp phần tích tụ chất béo trung tính trong mô mỡ và gan. Các yếu tố nguy cơ đối với MAFLD ở người châu Á tương tự như ở người phương Tây (Bảng 1.1). Tuy nhiên, người châu Á có nhiều khả năng lắng đọng chất béo trung tâm mặc dù có chỉ số khối cơ thể thấp hơn (BMI). Trong các nghiên cứu chi tiết về trao đổi chất, người Nam Á ở Hoa Kỳ có tình trạng đề kháng insulin (IR) cao hơn so với người da trắng mặc dù có chỉ số BMI bằng hoặc thấp hơn 14. Tương tự như vậy, đàn ông Ấn Độ gốc Á có hàm lượng mỡ gan và tình trạng đề kháng insulin cao hơn so với người châu Âu cùng tuổi và BMI [15].

Bảng 1. Các yếu tố nguy cơ của MAFLD [1]

Yếu tố nguy cơ chính	Yếu tố nguy cơ khác
<ul style="list-style-type: none"> - Thừa cân / béo phì - Béo phì trung tâm - Đái tháo đường típ 2 - Rối loạn lipid máu - Tăng huyết áp - Hội chứng chuyển hóa - Đề kháng insulin 	<ul style="list-style-type: none"> - Hệ vi sinh vật đường ruột - Tăng acid uric máu - Suy giáp - Hội chứng ngưng thở khi ngủ - Hội chứng buồng trứng đa nang - Đa hồng cầu - Suy tuyến yên

Yếu tố nguy cơ chính	Yếu tố nguy cơ khác
<ul style="list-style-type: none"> - Chế độ ăn uống: chế độ ăn nhiều calo, giàu chất béo bão hòa và cholesterol, nước ngọt có nhiều đường fructose, thực phẩm đã chế biến sẵn - Lối sống thụ động hoặc nghề nghiệp ít vận động, mức độ hoạt động thể lực thấp - Tình trạng thiếu cơ (sarcopenia) 	<ul style="list-style-type: none"> - Các biến thể di truyền: PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 và HSD17B13 - Yếu tố gen: microRNAs (miR), DNA methylation, histone modification, ubiquitination alterations - Tiền căn bản thân hoặc gia đình mắc bệnh đái tháo đường típ 2, bệnh tim mạch sớm, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp (hội chứng chuyển hóa), gan nhiễm mỡ

Vòng bụng và mô mỡ nội tạng (VAT) có mối tương quan với tình trạng đề kháng insulin và MAFLD hơn chỉ số BMI cao [16]. Tương tự, mỡ bụng và nội tạng nhiều hơn ở người châu Á so với người da trắng và thấp hơn ở người châu Phi cùng chỉ số BMI [1]. Các điểm cắt đã sửa đổi cho BMI và chu vi vòng eo đã được khuyến cáo cho dân số Châu Á [1] (Bảng 1.2).

Bảng 2. Định nghĩa thừa cân/béo phì và béo phì trung tâm cho người trưởng thành Châu Á [1]

Chỉ số khối cơ thể	BMI (kg / m ²)
Bình thường	18,5 - 22,9
Thừa cân	23,0 - 24,9
Béo phì	> 25,0
Béo phì trung tâm	Vòng eo (đo ở đỉnh mào chậu > 90 cm đối với nam và > 80 cm đối với nữ)

Mặc dù thừa cân/béo phì có liên quan với sự xuất hiện và tiến triển của MAFLD, việc tăng cân ít mà không dẫn đến thừa cân cũng là một yếu tố quyết định quan trọng của bệnh chuyển hóa và MAFLD. Trong dân số MAFLD, 19,2% người gầy và 40,8% không béo phì, không có sự khác biệt về mức độ mô học giữa bệnh nhân gầy và béo phì. Khoảng 1/3 số bệnh nhân có MAFLD và BMI bình thường đáp ứng các tiêu chuẩn cho hội chứng chuyển hóa [17].

Hội chứng chuyển hóa và các thành phần của hội chứng chuyển hóa cũng tăng nguy cơ MAFLD. Tỷ lệ mắc bệnh toàn cầu của MAFLD trong số các bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là 55,5% và có tới 10 - 20% có xơ hóa tiến triển [18]. Mối quan hệ nhân quả hai chiều của các thành phần trong hội chứng chuyển hóa với MAFLD đã được xác định rõ ràng [19]. Do đó, bệnh nhân MAFLD được hưởng lợi từ can thiệp thay đổi lối sống và giảm cân cũng như điều chỉnh các thành phần khác của hội chứng chuyển hóa.

Vai trò của các vi sinh vật trong cơ chế bệnh sinh MAFLD ngày càng được quan tâm hơn

[8]. Điều này được minh họa rõ nhất bởi ảnh hưởng của vi khuẩn đường ruột ở người béo phì và gây về nguy cơ tích tụ chất béo ở chuột. Cây vi khuẩn trong phân từ người trưởng thành béo phì dẫn đến tỷ lệ phần trăm chất béo cơ thể ở những con chuột cao hơn so với lấy từ người lớn gầy [20]. Tuy nhiên, dữ liệu của trên con người về vai trò của hệ vi sinh vật đường ruột trong MAFLD còn trong giai đoạn đầu nghiên cứu. Ngoài ra, vai trò của các yếu tố như di truyền, yếu tố nội sinh và tình trạng thiếu cơ cũng đã được công nhận và là chủ đề của các nghiên cứu gần đây [21].

4. CƠ CHẾ CỦA MAFLD

MAFLD bao gồm một loạt các bất thường về mô học, từ nhiễm mỡ nhẹ đến viêm gan nhiễm mỡ, xơ hóa gan và xơ gan. Trong khoảng 25% bệnh nhân, MAFLD tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ (MASH), làm tăng nguy cơ mắc bệnh gan giai đoạn cuối [22].

4.1. Gene nhạy cảm với MAFLD

Yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong sự phát triển và tiến triển của MAFLD.

Hầu hết các biến thể di truyền ảnh hưởng đến MAFLD là do các gen liên quan đến sinh học giọt lipid (lipid droplet), PNPLA3 (patatin - like phospholipase domain - containing 3), TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member), HSD17B13 (17b - Hydroxysteroid dehydrogenase type 13), MBOAT7 (membrane bound O - acyltransferase domain - containing 7) và GCKR (glucokinase regulator). Biến thể di truyền liên quan chặt chẽ nhất với MASH là điểm đa hình đơn (SNP, biến thể I148M) trong gen PNPLA3. Gen này mã hóa cho protein giọt lipid có liên quan ở bước phân giải mỡ. Biến thể I148M PNPLA3 có khả năng chống lại thoái giáng và tích tụ trên các giọt lipid và làm suy giảm sự huy động triglycerid từ các giọt lipid. Biến thể I148M PNPLA3 làm tăng nguy cơ cho tất cả các giai đoạn của MAFLD, từ gan nhiễm mỡ đơn giản đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan [22].

4.2. Quá tải cơ chất và sự tạo thành các loại lipid độc hại

Đặc điểm nổi bật của MAFLD là sự tích tụ axit béo tự do (FFAs) trong gan. Gan nhận được axit béo tự do chủ yếu từ ba nguồn: (A) Sự hấp thu axit béo tự do từ máu. Huy động quá mức axit béo tự do có nguồn gốc từ sự phân giải lipid của các mô mỡ, được thúc đẩy bởi đề kháng insulin, là nguồn chính của triglycerid từ gan (khoảng 60%). (B) de novo lipogenesis (DNL) chiếm khoảng 26% triglycerid dự trữ ở gan. Carbohydrate dư thừa được chuyển đổi thành axit béo tự do trong gan bởi quá trình DNL. Quá trình này được điều chỉnh chặt chẽ bởi một số yếu tố phiên mã nhân (TF), quan trọng nhất là protein liên kết yếu tố điều hòa sterol-1c (SREBP-1c). TF này thúc đẩy DNL bằng cách tăng phiên mã của gen enzyme lipogenic, chẳng hạn như acetyl Co-A carboxylase (ACC), fatty acyl synthase (FAS) và steroyl carboxy desaturase (SCDs). Tăng insulin máu gây ra điều hòa SREBP-1c, do đó, gây ra DNL không kiểm chế được. (C) Chất béo trong chế độ ăn uống chiếm khoảng 15% triglycerid trong gan. Hơn nữa, bằng chứng cho thấy rằng axit béo bão hòa độc với gan hơn axit béo không bão hòa. Palmitate (16-C) và stearat (18-C) là những chất béo bão hòa chính tích tụ và có liên quan đến sự tiến triển của bệnh [22].

4.3. Hoạt hóa các cơ chế gây stress gan

Stress oxy hóa, stress hệ thống nội bào và sự hình thành các thể viêm là các quá trình chính góp phần vào sự phát triển và tiến triển bệnh. Các quá trình này được bắt đầu bởi quá tải axit béo tự do và sau đó duy trì bằng các vòng phản hồi từ một số tế bào tiền viêm [22].

4.4. Stress oxy hóa và rối loạn chức năng ty thể

Các thể oxy phản ứng (ROS) tương tác với các hợp chất sinh học (protein, lipid, DNA) làm thay đổi cấu trúc và chức năng. Các nguồn nội bào chính của thể oxy phản ứng là ty thể, lưới nội chất (ER), peroxisomes, xanthine oxidase (XO) và chuyển hóa cytochrome P450. Trong điều kiện sinh lý, những thể oxy phản ứng này được trung hòa bởi các cơ chế chống oxy hóa, chẳng hạn như superoxide dismutases (Cu/Zn SOD và Mn SOD) và glutathione peroxidase (GPx). Stress oxy hóa xảy ra do hoặc sản xuất quá nhiều thể oxy phản ứng hoặc giảm chất chống oxy hóa. Trong MASH, stress oxy hóa là kết quả của cả việc gia tăng sự dẫn xuất của các thể oxy hóa cũng như sự phân hủy chất chống oxy hóa [22].

Sự gia tăng đáng kể quá trình oxy hóa β (thứ phát khi axit béo tự do quá tải) là nguồn chính của thể oxy phản ứng trong MAFLD. Biểu hiện quá mức của CYP2E1 cũng góp phần tích tụ thể oxy phản ứng trong MAFLD. Khi sự hình thành thể oxy phản ứng của ty thể tăng lên trong MASH, nó kích hoạt vòng luẩn quẩn, thể oxy phản ứng làm tổn thương trực tiếp các polypeptit của chuỗi hô hấp và do đó ngăn chặn dòng điện tử trong chuỗi hô hấp. Thể oxy phản ứng oxy hóa lipid không bão hòa và giải phóng các sản phẩm peroxy hóa lipid, làm bất hoạt cytochrome oxidase. Cả hai sản phẩm của quá trình peroxy hóa đều làm tổn thương DNA ty thể (mtDNA) và hơn thế nữa làm suy giảm quá trình tổng hợp polypeptit chuỗi hô hấp. Thể oxy phản ứng cũng tương tác với các axit béo không bão hòa đa (PUFA) dẫn đến peroxy hóa lipid, hình thành 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) và malondialdehyde (MDA). Các hợp chất này có thể tự do khuếch tán vào ngoại bào để tác động đến các tế bào ở xa, do đó khuếch đại các tác động của stress oxy hóa. Hầu hết tất cả nguồn thể oxy phản ứng nội sinh nội bào góp phần

vào sự tiến triển của bệnh trong MAFLD [22] (Hình 1.1).

4.5. Stress lưới nội bào

Trong điều kiện stress, để thiết lập lại cân bằng nội môi, một con đường tín hiệu cụ thể được gọi là phản ứng mở gấp protein (UPR) được kích hoạt. Trong bối cảnh stress lưới nội bào, ba cảm biến sinh học xuyên màng là proteinkinase RNA-like ER kinase (PERK), yếu tố phiên mã 6 (ATF6) inositol - requiring signalling protein 1 (IRE1) được hoạt hóa. Hoạt hóa PERK tạo ra sự biểu hiện của protein tiền chết theo chương trình CCAAT / protein tương đồng liên kết chất tăng cường (CHOP), do đó, làm trung gian cho quá trình chết theo chương trình thông qua một số cơ chế bao gồm cả thể chuỗi thể oxy phản ứng. IRE-1a hoạt hóa C-Jun N-terminalkinase-1 (JNK), thúc đẩy quá trình chết theo chương trình. IRE-1a cũng tạo ra một dạng nối của XBP (s-XBP) thúc đẩy sự thoái hóa của các protein gấp nếp sai. ATF6 góp phần vào việc cảm ứng CHOP và dị phân hóa với XBP, tăng cường sự phân hủy protein. Các phản ứng tích lũy của ba con đường tín hiệu này là để ngăn chặn sự bắt đầu dịch mã, để giảm tải cho lưới nội bào, sửa các protein bị gấp sai và khi thiệt hại vượt quá sửa chữa, gây ra chết tế bào theo chương trình. Việc ức chế JNK1 có thể làm giảm sự phát triển của bệnh viêm gan nhiễm mỡ ở mô hình chuột MASH, giải thích tầm quan trọng của tín hiệu JNK trong cơ chế bệnh sinh của bệnh này [22].

4.6. Hoạt hóa các thể viêm

Đây là các thụ thể (PRR) chịu trách nhiệm sản xuất cytokine tiền viêm, như IL-1 β và IL-18. Sự bài tiết IL-1 β qua trung gian yếu tố viêm được bắt đầu bằng cách kích hoạt TLR như một tín hiệu môi và được kích thích bởi tín hiệu thứ hai khác bao gồm cả mầm bệnh liên quan các mô hình phân tử (PAMP), tổn thương liên quan mô tế bào (DAMP) và lipid độc hại (axit palmitic, cholesterol tự do) [23]. Sự biểu hiện của các thành phần viêm NLRP3 rất thấp trong các tế bào gan khỏe mạnh. Tuy nhiên, sự biểu hiện các thành phần viêm NLRP3 được quan sát thấy tăng rõ rệt cả ở chuột và ở người mắc MASH. Hơn nữa, sự ức chế về mặt dược lý đối với những gen này dẫn đến hậu quả là nhiễm mỡ, viêm và xơ hóa [22]. Những kết quả này

gợi ý rằng thể viêm NLRP3 đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của MASH.

4.7. Hóa ứng động các tế bào tiền viêm

Rối loạn điều hòa miễn dịch đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của MASH. Các tế bào miễn dịch chính góp phần tạo nên MASH là tế bào Kupffer, bạch cầu đơn nhân Ly6C^{hi}, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào T giúp đỡ (Th), và tế bào T CD8 gây độc. Tế bào T giúp đỡ (Th) là nhân tố chính của đáp ứng miễn dịch. Sau khi kích hoạt miễn dịch, tế bào Th biệt hóa thành Th1, tế bào hiệu ứng Th2 và Th17, tùy thuộc vào các cytokine. Trong MASH, có quá nhiều interferon γ dẫn xuất từ Th1 và IL-17 có nguồn gốc từ Th17 và thiếu hụt IL-4, IL-5, và IL 13 có nguồn gốc từ Th2. Tế bào Th17 sản xuất IL-17 tích tụ trong gan của người bị MASH và đã được chứng minh là làm nặng thêm tình trạng viêm nhiễm và xơ hóa thông qua các tác động lên đại thực bào và tế bào sao trong gan tương ứng [22].

Tế bào T CD8 gây độc tích tụ tại gan trong MAFLD và sự ức chế của chúng dẫn đến giảm nhiễm mỡ, đề kháng insulin, viêm và hoạt hóa tế bào sao [24]. Kích hoạt các tế bào T CD8 gây độc được hỗ trợ bởi các interferon loại I và dẫn đến việc sản xuất các cytokine tiền viêm, interferon γ và TNF- α . Tế bào T CD8 gây độc cũng đã được chứng minh là thúc đẩy sự phát triển MASH và chuyển tiếp sang ung thư gan trong sự tương tác với các tế bào T giết tự nhiên [22].

4.8. Trục mỡ - gan

Rối loạn chức năng mô mỡ có liên quan chặt chẽ với MAFLD. Rối loạn chức năng mô mỡ liên quan đến việc không cân bằng năng lượng sử dụng và dự trữ năng lượng dư thừa. Điều này dẫn đến tăng cường phân giải lipid và bài tiết axit béo tự do. Sự phân giải lipid của mô mỡ là nguồn chính của axit béo tự do đối với bệnh gan nhiễm mỡ. Mô mỡ như cơ quan nội tiết tiết ra một số adipokine, chẳng hạn như leptin và adiponectin. Leptin và adiponectin ảnh hưởng đến MAFLD thông qua việc điều hòa lượng thức ăn, nhạy cảm insulin và viêm. Trong những người bị MASH, có mức adiponectin giảm và tăng mức leptin. Ngoài ra, việc sản xuất quá mức các cytokine tiền viêm bởi các đại thực bào mô mỡ là rất quan trọng trong phát triển của viêm cấp độ thấp liên quan đến béo

phì. Các đại thực bào mô mỡ được kích hoạt tiết ra các cytokine, bao gồm TNF- α , IL-1 β , IL-6 và CCL2, gây ra đề kháng insulin dẫn đến rối loạn điều hòa chuyển hóa lipid và cũng có thể dẫn đến đề kháng insulin hệ thống [22].

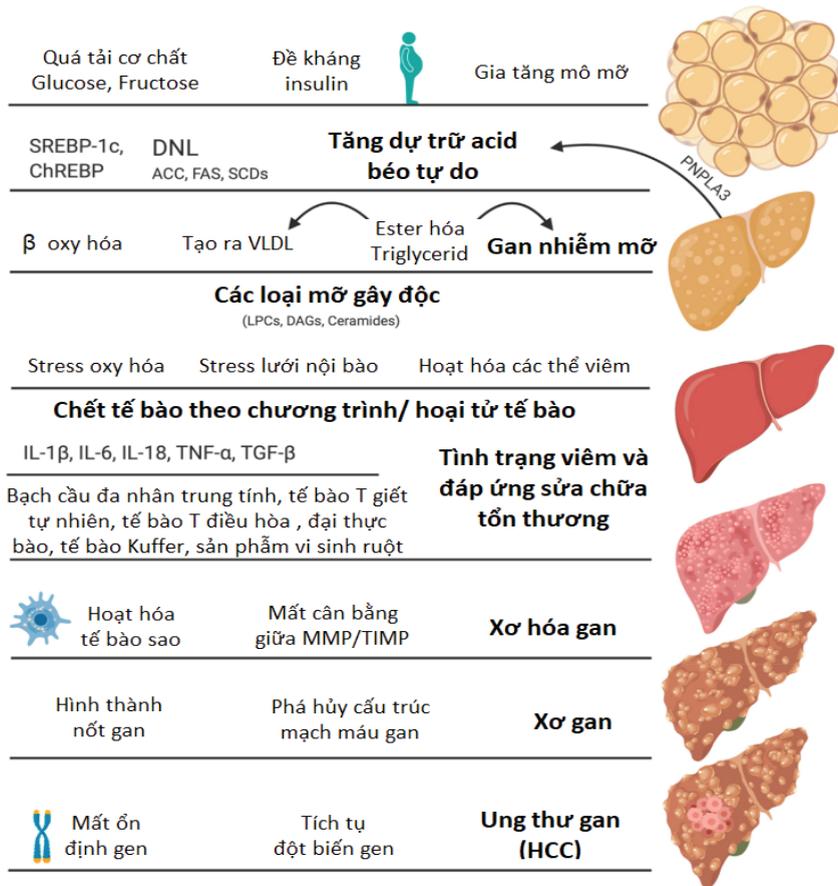
4.9. Hoạt hóa tế bào sao ở gan

Tế bào hình sao ở gan (HSC) đóng một vai trò quan trọng trong quá trình ức chế MASH. Hoạt hóa tế bào sao ở gan liên quan đến quá trình chuyển đổi từ trạng thái tĩnh tế bào dự trữ vitamin A sang kiểu hình di cư tăng sinh và tạo sợi, đặc trưng cho quá trình tạo xơ gan. Hoạt động của tế bào sao ở gan liên quan đến việc điều hòa các gen khác nhau, bao gồm actin cơ trơn (α -SMA), collagen-1 α 1, chất ức chế mô của metalloproteinase (TIMP-1 và 2), và biến đổi sinh trưởng tor- β (TGF- β). Vô số các con đường trao đổi chất và các tín hiệu phân tử góp phần kích hoạt tế bào sao ở gan đã được xác định. Thêm vào đó, các tín hiệu ngoại bào/nội tiết từ các tế bào viêm khác nhau bao gồm tế bào gan bị stress, bạch cầu đơn nhân Ly6C⁺, tế bào Kupffer, tế bào Th17 và tế bào T CD8 gây độc tiếp tục thúc đẩy hoạt hóa tế bào sao ở gan

và kích hoạt quá trình hình thành sợi [22].

4.10. Những thay đổi trong quá trình chuyển hóa tế bào sao ở gan

Việc lập trình các tế bào sao ở gan trạng thái tĩnh thành tế bào sao hoạt động phụ thuộc quá trình đường phân hiếu khí. Điều này được hoàn thành thông qua việc kích hoạt con đường hedgehog (Hh), con đường này làm tăng tạo ra yếu tố phiên mã gây thiếu oxy-1 α (HIF-1 α), chìa khóa điều biến hoạt động của các enzym đường phân. Ngược lại, ức chế tín hiệu Hh, biểu hiện HIF-1 α , sự tích tụ đường phân hoặc lactate dẫn đến sự đảo ngược của các tế bào sao đang hoạt động trở thành trạng thái tĩnh lặng. Những phát hiện này chỉ ra rằng sự trao đổi chất của tế bào đóng một vai trò quan trọng trong phản ứng tạo sợi. Một thay đổi khác trong quá trình trao đổi chất tế bào xảy ra trong tế bào sao hoạt động là quá trình phân giải glutamine (chuyển đổi glutamine thành α -ketoglutarate), sau đó cung cấp năng lượng cho chu trình Krebs để đáp ứng nâng cao nhu cầu của các con đường sinh tổng hợp và năng lượng sinh học cần thiết để duy trì kiểu hình tế bào sao hoạt động [22].



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh và các giai đoạn của MAFLD [22]

4.11. Cholesterol tự do làm trung gian cho việc hoạt hóa tế bào sao ở gan

Sự tích lũy cholesterol tự do làm tăng mức TLR4 trong tế bào sao ở gan và do đó kích hoạt TGF- β . Cùng với hoạt hóa tế bào sao, điều chỉnh tiếp theo của cả SREBP2 và MiR-33a dẫn đến tích tụ cholesterol tự do nhiều hơn và làm tăng quá trình xơ hóa gan trong một vòng lặp chuyển tiếp tích cực [22].

4.12. Tế bào gan làm trung gian hoạt hóa tế bào sao

Tổn thương tế bào gan do MASH gây ra chết tế bào là các cơ chế nổi bật của xơ hóa trong MASH [25]. Tế bào gan góp phần kích hoạt tế bào sao thông qua ít nhất bốn cơ chế: (1) stress và chết tế bào gan thúc đẩy quá trình viêm, dẫn đến việc thu hút các đại thực bào. Đến lượt các đại thực bào tiết ra các chất trung gian tạo sợi như TGF β , do đó trực tiếp tế bào gan - đại thực bào - tế bào sao ở trung tâm của đáp ứng tạo xơ trong MASH; (2) tế bào gan bị stress và chết tương tác trực tiếp với tế bào sao và kích hoạt chúng mà không cần trung gian đại thực bào. Điều này có thể thông qua việc giải phóng các mẫu phân tử liên quan đến tổn thương tiền xơ (DAMP) hoặc các chất trung gian như phối tử Hh và osteopontin; (3) các thể chết theo chương trình của tế bào gan có thể trực tiếp hoạt động trên tế bào sao và dẫn đến sự hoạt hóa và tạo sợi. Thứ tư, tế bào gan bị tổn thương nhưng còn sống (tế bào gan bong bóng) tiết ra hedgehog thúc đẩy hoạt hóa tế bào sao và tạo xơ [22].

5. CÁC XÉT NGHIỆM KHÔNG XÂM LẤN GIÚP CHẨN ĐOÁN MAFLD

Mục đích của các xét nghiệm không xâm lấn (NIT) là giúp thiết lập chẩn đoán MAFLD, đánh giá mức độ nặng của bệnh, theo dõi sự tiến triển của bệnh và đáp ứng điều trị. Phát hiện gan nhiễm mỡ bằng mô học hoặc hình ảnh là chìa khóa để chẩn đoán MAFLD. Trong thực hành lâm sàng, hình ảnh thường quy như siêu âm bụng là thường được chỉ định để phát hiện gan nhiễm mỡ. Đo thông số giảm âm có kiểm soát (CAP) bằng cách đo độ đàn hồi thoáng qua kiểm soát rung (VCTE) thì nhạy hơn siêu âm [2]. Vì đây là biến số liên tục nên có thể được sử dụng để theo dõi những thay đổi nhiễm mỡ gan theo thời gian, mặc dù điều này cần được khẳng

định bằng các nghiên cứu sử dụng sinh thiết gan hoặc các phương pháp định lượng nhiễm mỡ gan khác như MRS hoặc MRI đánh giá độ nhiễm mỡ bằng phương pháp proton (MRI-PDFF) [2].

Các kỹ thuật dựa trên MRI như MRI-PDFF và proton MRS được coi là tiêu chuẩn vàng để định lượng mỡ gan. Trong một vài thử nghiệm lâm sàng, giảm tỷ lệ mỡ gan tương đối > 30% tương quan với cải thiện mô học về điểm số hoạt động hoặc độ phân giải của viêm gan nhiễm mỡ, có thể là do thuốc. Hiện nay, xác định tỷ lệ mỡ gan bằng MRI thường được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu để xác định lợi ích tiềm năng của việc điều trị bằng thuốc [2].

Chỉ số gan nhiễm mỡ (FLI) là một thuật toán đơn giản dựa trên BMI, vòng eo, triglycerid và GGT để phát hiện gan nhiễm mỡ và có thể được sử dụng như một phương pháp thay thế cho chẩn đoán gan nhiễm mỡ, đặc biệt là trong các nghiên cứu cỡ mẫu lớn. Chỉ số gan nhiễm mỡ bằng siêu âm (US - FLI) là một hệ thống tính điểm khác được sử dụng để loại trừ viêm gan nhiễm mỡ. Các điểm số dao động từ 2 đến 8 dựa trên các đặc điểm siêu âm, bao gồm cả cường độ cản quang gan/thận [2].

Trong số các đặc điểm mô học khác nhau của MAFLD, mức độ xơ hóa gan có mối tương quan mạnh nhất với tỷ lệ mắc và tử vong liên quan đến gan trong tương lai. Xét nghiệm không xâm lấn có thể được phân loại thành điểm số xơ đơn giản, chất chỉ điểm sinh học xơ hóa chuyên biệt và hình ảnh học. Thang điểm đánh giá xơ hóa đơn giản như chỉ số APRI là tỷ lệ AST/tiêu cầu, chỉ số xơ hóa - 4 (FIB-4) và chỉ số xơ hóa NAFLD (NFS) liên quan đến các xét nghiệm thường quy và ít tốn kém. Mặc dù độ chính xác còn khiêm tốn nhưng những thang điểm này có giá trị tiên đoán âm tốt để loại trừ tình trạng xơ hóa tiến triển và là lợi ích lâm sàng chính của những thang điểm này. Điều này đặc biệt quan trọng trong chăm sóc ban đầu hoặc nơi có nguồn lực còn thiếu nên tỷ lệ chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển còn thấp. Có thể phân loại nguy cơ xơ hóa gan tiến triển ở mức thấp, trung bình, cao tùy thuộc vào điểm cắt sau: APRI (0,5 và 1,5), FIB-4 (1,30 và 2,67), NFS (-1,455 và 0,67611). Những người có điểm xơ hóa thấp

cũng có nguy cơ tiến triển các biến chứng gan thấp. Đó là lý do sử dụng thang điểm xơ hóa đơn giản như một đánh giá đầu tiên trong chăm sóc ban đầu. Hạn chế của những thang điểm này là chúng kết hợp men gan vào trong các mô hình. Vì thế bệnh nhân có men gan trong giới hạn bình thường có thể gặp trong tất cả các giai đoạn xơ hóa gan, đây là hạn chế của chỉ số này. Hơn nữa, men gan nhạy cảm với tuổi tác, có thể dẫn đến kết quả dương tính giả [2].

Như vậy, cần nhiều chất chỉ điểm xơ hóa chuyên biệt hơn để hướng dẫn chẩn đoán. Trong số đó, bộ xét nghiệm xơ hóa gan tăng cường đã được thử nghiệm trong nhiều nghiên cứu quan sát và thử nghiệm lâm sàng với độ chính xác khá tốt. Một dấu ấn sinh học khác, được gọi là Pro C3, phản ánh sự hình thành collagen loại III trong tế bào gan. Sơ đồ ADAPT bao gồm tuổi, đại tháo đường típ 2, Pro-C3 và số lượng tiểu cầu và có diện tích dưới đường cong ROC là 0,87 trong chẩn đoán xơ hóa tiến triển [2].

Đo độ cứng gan (LSM) bằng VCTE được sử dụng rộng rãi ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương, một phần vì bệnh nhân không đồng ý sinh thiết gan. Mặc dù tỷ lệ thành công của VCTE thấp ở những người béo phì, phần lớn bệnh nhân MAFLD có thể đo độ cứng gan tốt với đầu dò XL, các điểm cắt giống nhau có thể được sử dụng cho cả đầu dò M và XL nếu đầu dò được sử dụng theo thể trạng của cơ thể hoặc được hướng dẫn bởi công cụ lựa chọn đầu dò tự động. Khả năng chẩn đoán của xơ hóa gan tiến triển của phương pháp đàn hồi sóng biến dạng tương tự như của VCTE. Mặc dù tiêu chí chất lượng cho đánh giá xơ hóa còn hạn chế, đo độ đàn hồi sóng biến dạng là một lựa chọn để đo độ cứng của gan [2].

MAFLD ở người không béo phì thường được mô tả nhiều hơn ở Châu Á; các xét nghiệm xơ hóa thường được sử dụng dường như không bị ảnh hưởng trong nhóm đặc biệt này. Sự kết hợp giữa đo độ cứng gan và thang điểm xơ hóa đơn giản có ưu điểm trong cải thiện giá trị tiên đoán dương và giảm tỷ lệ bệnh nhân với kết quả không xác định được. Trong những so sánh đối đầu, đo độ đàn hồi bằng cộng hưởng từ có tỷ lệ thành công và độ chính xác cao hơn VCTE, nhưng tính ứng dụng bị giới hạn bởi chi phí và sự sẵn có [2].

Mặt khác, chưa có bất kỳ chất chỉ điểm sinh học nào để đánh giá viêm gan nhiễm mỡ. Sự phát triển của chúng một phần bị hạn chế bởi sự khác biệt đáng kể giữa các bên quan sát và bên đánh giá về tình trạng viêm tiểu thùy trên mô học và bong bóng tế bào gan. Thực tế là tình trạng viêm nhiễm có thể giải quyết ngay cả trong thời gian tương đối ngắn. Đoạn Keratin - 18 huyết thanh (còn được gọi là mảnh cytokeratin - 18) phản ánh sự chết tế bào theo chương trình của tế bào gan và được đề xuất như một dấu ấn sinh học của bệnh viêm gan nhiễm mỡ. Tuy nhiên, các nghiên cứu sau đó cho thấy rằng độ chính xác của xét nghiệm này còn khiêm tốn. Trong một nghiên cứu đa trung tâm gần đây, sự kết hợp của AST với CAP và độ cứng gan đo bằng VCTE (điểm FAST) đạt được chỉ số thống kê c là 0,74 - 0,95 để phát hiện viêm gan nhiễm mỡ xơ hóa (Điểm NAS ≥ 4 và điểm xơ hóa ≥ 2) [2]

6. SINH THIẾT GAN

Với sự phát triển của các phương pháp không xâm lấn trong chẩn đoán nhiễm mỡ gan và xơ hóa, sinh thiết gan thường quy để đánh giá mức độ nặng của MAFLD thường không được thực hiện. Tuy nhiên, sinh thiết gan vẫn là một xét nghiệm chẩn đoán quan trọng để loại trừ các bệnh gan khác [26], đặc biệt là những trường hợp lâm sàng không điển hình như mức AST rất cao và nhiễm mỡ gan nặng ở những bệnh nhân không có hay ít có tình trạng chuyển hóa. Mặc dù các xét nghiệm không xâm lấn là hợp lý để hướng dẫn xử trí trên lâm sàng, một số các trường hợp có thể rơi vào vùng xám khi 2 điểm cắt được sử dụng (nghĩa là mức giới hạn thấp để loại trừ và mức giới hạn cao để đưa vào giai đoạn xơ hóa) và những trường hợp có thể kết quả không đáng tin cậy. Ở một số bệnh nhân, kết quả có thể không phù hợp với lâm sàng (ví dụ: tình trạng xơ hóa bình thường ở những bệnh nhân có lâm sàng của xơ gan và / hoặc giảm tiểu cầu), sinh thiết gan có thể được thực hiện trong những trường hợp như vậy để chẩn đoán xác định [2].

Khuyến cáo của hội nghiên cứu gan Châu Á - Thái Bình Dương về chỉ định sinh thiết gan ở bệnh nhân nghi ngờ MAFLD (A1):

a) Chẩn đoán chưa chắc chắn và cần tìm thêm nguyên nhân khác;

- b) Các xét nghiệm không xâm lấn cho kết quả không xác định hoặc không phù hợp;
- c) Trong phẫu thuật cắt túi mật và cắt dạ dày;
- d) Nghiên cứu đã được phê duyệt.

7. ĐIỀU TRỊ

Lý tưởng nhất, việc điều trị hiệu quả là không chỉ làm giảm tình trạng nhiễm mỡ và tổn thương gan, đồng thời cũng cải thiện các biến chứng chuyển hóa và nguy cơ tim mạch có liên quan mật thiết đến MAFLD. Vì thế, thay đổi lối sống bao gồm thay đổi chế độ ăn uống, giảm cân và can thiệp tập thể dục có hướng dẫn là liệu pháp đầu tiên và nền tảng cho tình trạng này.

7.1. Thay đổi chế độ ăn và lối sống

Các chương trình can thiệp vào lối sống và giảm cân có thể giúp giảm lượng chất béo trong gan, giảm viêm gan nhiễm mỡ và xơ hóa gan, cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Một nghiên cứu gần đây (n = 293) cho thấy sự cải thiện trong mô học gan (viêm gan nhiễm mỡ) ở 58% những người giảm cân > 5% và 90% trong số những người đạt được mức giảm cân > 10% [27]. Tương tự, các nghiên cứu ở dân số châu Á, hiệu quả đáp ứng liều (dose - response effect) của giảm cân với 7 - 10% mục tiêu giảm cân; khoảng 40% người MAFLD có một số cải thiện ngay cả khi giảm 3 - 5% trọng lượng [2].

Mục đích chung của can thiệp lối sống phải nhằm giảm cân từ từ (lên đến 1 kg/tuần) với chế độ ăn giảm calori (giảm 500 - 1000 kcal). Không có bằng chứng chắc chắn ủng hộ một cách tiếp cận chế độ ăn cụ thể để điều trị MAFLD. Một phân tích tổng hợp gần đây về việc cho ăn đồng năng lượng có kiểm soát với protein trong khẩu phần ăn không đổi và khác nhau về tỷ lệ carbohydrate/chất béo cho thấy rằng sự khác biệt quá nhỏ [2].

Bệnh nhân MAFLD có xu hướng ăn thực phẩm giàu năng lượng như đồ uống có nhiều đường, chất béo bão hòa và cholesterol, nhưng thiếu các vi chất dinh dưỡng trong trái cây tươi, chất xơ, rau xanh và axit béo không bão hòa omega - 3 (n - 3 PUFA). Do đó, kế hoạch ăn uống bao gồm các chế độ ăn ít carbohydrate, ít chất béo và chế độ ăn kiểu Địa Trung Hải. Đặc biệt, việc áp dụng chế độ ăn kiểu Địa Trung Hải đã được chứng minh là làm giảm bệnh tim

mạch như là biện pháp phòng ngừa chính và nó hỗ trợ trong việc huy động chất béo từ các nơi dự trữ chất béo như gan, tim và tụy. Chế độ ăn đồng năng lượng đậm đặc vật hoặc thực vật cao gần đây có cho thấy giảm gan nhiễm mỡ và viêm gan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các chế độ ăn này về lâu dài vẫn còn là câu hỏi [2].

Một bài tổng quan và phân tích tổng hợp cho thấy giảm nguy cơ MAFLD và xơ hóa gan có ý nghĩa ở những người uống café thường xuyên. Giảm cân và quan trọng hơn là duy trì sự giảm cân này là một thách thức. Một cách tiếp cận đa chuyên khoa để quản lý là chia khóa để đảm bảo động lực và tiếp tục tham gia vào các chương trình can thiệp. Tăng tần suất khám bệnh và sử dụng cách tiếp cận dựa trên internet để thay đổi lối sống sẽ tối ưu hiệu quả giảm cân ở bệnh nhân MAFLD. Do đó, việc hợp tác giữa các bên liên quan khác nhau, bao gồm cả chính phủ/các nhà hoạch định chính sách, bác sĩ, hiệp hội bệnh nhân và các nhà nghiên cứu có thể thúc đẩy một cách hiệu quả lối sống lành mạnh và mang lại lợi ích cho bệnh nhân MAFLD [2].

7.2. Tập luyện thể lực

Việc tập thể dục tối ưu để có lợi cho gan, bao gồm kiểu tập, cường độ tập, khối lượng tập mà không giảm cân vẫn là chủ đề còn tranh luận. Đối với dân số trưởng thành nói chung, khuyến cáo hoạt động thể lực 30 phút/ngày với cường độ gắng sức trung bình trong ≥ 5 ngày/tuần hoặc tổng số ≥ 150 phút/tuần hoặc hoạt động thể lực cường độ cao trong khoảng 20 phút/ngày trên ≥ 3 ngày/tuần (≥ 75 phút /tuần). Tập với kháng lực vào 2 - 3 ngày/tuần và tập gấp đôi > 2 ngày/tuần cũng được khuyến khích [2]. Dữ liệu cụ thể ở bệnh nhân MAFLD tương đối hạn chế, trong khi can thiệp tập thể lực để cải thiện mô học theo thời gian như là kết cục chính thì khó thực hiện được. Một bài tổng quan gần đây và phân tích tổng hợp cho thấy tập luyện có thể giảm mỡ gan độc lập với sự thay đổi chế độ ăn. Luyện tập và can thiệp thay đổi lối sống cũng cho thấy có thể làm giảm độ cứng gan, ung thư tế bào gan và tăng áp tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan và béo phì. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bao gồm 220 bệnh nhân cho thấy cả tập luyện với cường độ mạnh và trung bình đều có hiệu quả như nhau trong

việc giảm triglycerid trong gan và hiệu quả chủ yếu là do giảm cân. Trong một nghiên cứu khác về chương trình tầm soát sức khỏe nghề nghiệp bao gồm 233.676 người từ năm 2002 đến 2014, tập luyện ở mức trung bình - cao đã được chứng minh là có lợi trong việc giảm nguy cơ tiến triển gan nhiễm mỡ mới hoặc cải thiện sự hồi phục gan nhiễm mỡ đã có trong thời gian theo dõi 5 năm. Trong một nghiên cứu khác, mối liên quan đáp ứng liều giữa khối lượng tập luyện và giảm nhiễm mỡ gan đã được chứng minh là đáp ứng cao hơn được quan sát thấy ở những người tập luyện hơn 250 phút/tuần so với những người tập thể dục ít hơn 150 phút/tuần. Một bài tổng quan gần đây đã gợi ý rằng cả tập aerobic và tập có kháng trở làm giảm nhiễm mỡ gan như nhau trong MAFLD, trong khi tập có kháng trở ít tiêu thụ năng lượng hơn. Vì vậy, luyện tập có kháng trở có thể khả thi hơn so với tập aerobic cho bệnh nhân MAFLD không có thể lực tốt hoặc cho những người không thể dung nạp hoặc tham gia vào môn aerobic. Tóm lại, việc lựa chọn loại và thời lượng tập luyện phải dựa trên sở thích của bệnh nhân và khả năng tuân thủ lâu dài. Đáng chú ý là chiến lược kết hợp chế độ ăn và tập luyện thể lực hiệu quả hơn trong việc bình thường hóa men gan, giảm nhiễm mỡ gan và cải thiện mô học hơn một trong hai phương thức đơn độc [2].

7.3. **Phẫu thuật giảm thể tích dạ dày**

Các khuyến cáo của hội nghiên cứu gan Châu Á - Thái Bình Dương về phẫu thuật giảm thể tích dạ dày trong MAFLD [2]

- Phẫu thuật giảm thể tích dạ dày (phẫu thuật giảm cân) làm giảm mỡ gan và cải thiện các tổn thương mô học của MAFLD, bao gồm cả tình trạng xơ hóa (B1).

- Do nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật giảm thể tích dạ dày ở những bệnh nhân bị xơ gan, quyết định nên được cá nhân hóa (C1).

8. CÁC BẢNG CHỨNG HIỆN TẠI TRONG ĐIỀU TRỊ

Một số loại thuốc điều trị đái tháo đường được báo cáo là có lợi cho bệnh nhân mắc MAFLD. Một thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng điều trị 6 tháng với pioglitazone đã cải thiện tình trạng viêm gan, hoại tử bóng nước và viêm nhiễm ở những bệnh nhân gan nhiễm

mỡ kèm tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường típ 2. Hơn nữa, điều trị 18 tháng với pioglitazone được cải thiện đáng kể xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ có tiền đái tháo đường hoặc bệnh đái tháo đường típ 2. Tăng cân, phù, ung thư bàng quang và giảm mật độ khoáng của xương là vấn đề có thể xảy ra khi dùng pioglitazone và liệu pháp này không được sử dụng rộng rãi [2].

GLP-1a đã được báo cáo là cải thiện mô học gan bao gồm tình trạng xơ hóa trong một thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng và phân tích tổng hợp. GLP-1a cũng làm giảm trọng lượng cơ thể. Tuy nhiên, GLP-1a gây ra tác dụng phụ đường tiêu hóa như chán ăn. SGLT2i đã được báo cáo là làm giảm hàm lượng chất béo trong gan. Một nghiên cứu trên bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ đã được chứng minh bằng sinh thiết cho thấy cải thiện đáng kể trong tình trạng nhiễm mỡ, bóng nước và xơ hóa, khác biệt có ý nghĩa khi so sánh với giả dược [28]. Sự phát triển của SGLT2i trên bệnh xơ hóa gan đòi hỏi nghiên cứu thêm. Metformin không cải thiện mô học gan trong bệnh nhân MAFLD. Tuy nhiên, metformin cải thiện tình trạng đề kháng insulin và giảm nguy cơ ung thư gan ở những bệnh nhân bị MAFLD. Điều quan trọng là cả GLP-1a và SGLT2i đều được chứng minh là có lợi về kết cục tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 [22].

Vitamin E đã được báo cáo là có hiệu quả trong mô học gan ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã không cho thấy lợi ích của nó và do đó thiếu bằng chứng cấp 1. Gần đây, một phân tích đối sánh đã chứng minh rằng vitamin E làm giảm nguy cơ tử vong và xơ gan mất bù ở những bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ chuyển hóa có cầu xơ hoặc xơ gan [29].

Statin không cho thấy bất kỳ lợi ích nào trên mô học gan. Tuy nhiên, statin làm giảm biến cố tim mạch ở bệnh nhân MAFLD. Vì vậy, statin nên được xem xét ở tất cả bệnh nhân MAFLD có tăng lipid máu. Tuy nhiên, việc điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhân MAFLD có vẻ chưa tối ưu. Trong một nghiên cứu đa trung tâm, 58,9% bệnh nhân đang dùng statin không đạt được mục tiêu điều trị trong khi 74,1% bệnh nhân không dùng statin mà lẽ ra phải được điều trị [2].

Pentoxifylline, một chất ức chế phosphodiesterase có tác dụng chống viêm đã được chứng minh cải thiện tình trạng viêm gan nhiễm mỡ mà không ảnh hưởng đến các cấu trúc lipid. Tuy nhiên, không có sự cải thiện đáng kể về các đặc điểm mô học gan nhiễm mỡ, bong bóng hoặc bệnh xơ hóa gan. Bệnh nhân mắc MAFLD có nguy cơ cao mắc bệnh xơ hóa gan, ung thư biểu mô tế bào gan, biến cố tim mạch và ung thư. Do đó, điều chỉnh yếu tố nguy cơ chuyển hóa để cải thiện kết quả lâu dài là một phần thiết yếu của quản lý toàn diện [2].

9. KẾT LUẬN

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD) phải được đánh giá là một bệnh hệ thống ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Gánh nặng bệnh tật vượt ra ngoài các biến chứng liên quan đến gan, do vậy cần có sự phối hợp chẩn đoán và điều trị đa ngành. Nên sàng lọc MAFLD định kỳ ở những bệnh nhân béo phì/thừa cân, đái tháo đường típ 2 hoặc hội chứng chuyển hóa. Hơn nữa, bệnh nhân mắc MAFLD cũng nên được kiểm tra các bệnh tim mạch và nguy cơ tim mạch. Các thuốc Pioglitazone, SGLT2i, GLP-1a giúp cải thiện tình trạng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ có tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường típ [2].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Uncategorized References

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero - Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73(1):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
2. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, Fan J-G, 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*. 2020/12/01 2020;14(6):889-919. doi:10.1007/s12072-020-10094-2
3. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2019; 157(3):590-593. doi:10.1053/j.gastro. 2019. 05.064
4. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. Sep 2020;40(9):2082-2089. doi: 10.1111/liv.14548
5. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Feb 2020;5(2):167-228. doi:10.1016/s2468-1253(19)30342-5
6. Ding L, Oligschlaeger Y, Shiri - Sverdlov R, Houben T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Handbook of experimental pharmacology*. 2022;270:233-269.
7. Hu X, Huang Y, Bao Z, Wang Y, Shi D, Liu F, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol*. Sep 14 2012;12:123. doi:10.1186/1471-230x-12-123
8. Li H, Guo M, An Z, Meng J, Jiang J, Song J, et al. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Xinxiang, China. *Int J Environ Res Public Health*. Mar 11 2020;17(6)doi:10.3390/ijerph17061818
9. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol*. Sep 2006;40(8):745-52. doi:10.1097/00004836-200609000-00016
10. Tung TH, Chang TH, Chiu WH, Lin TH, Shih HC, Chang MH, et al. Clinical correlation of nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese taxi drivers population in Taiwan: Experience at a teaching hospital. *BMC Res Notes*. Aug 31 2011;4:315. doi:10.1186/1756-0500-4-315
11. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et al. Regional prevalence of non - alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi - do, Korea. *Clin Mol Hepatol*.

- Sep 2013;19(3):266-72. doi:10.3350/cmh.2013.19.3.266
12. Alam S, Fahim SM, Chowdhury MAB, Hassan MZ, Azam G, Mustafa G, et al. Prevalence and risk factors of non - alcoholic fatty liver disease in Bangladesh. *JGH Open*. Apr 2018;2(2):39-46. doi:10.1002/jgh3.12044
 13. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. May 2019;4(5):389-398. doi:10.1016/s2468-1253(19)30039-1
 14. 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*. Aug 29 2007;2(8):e812. doi:10.1371/journal.pone.0000812
 15. Gujral UP, Pradeepa R, Weber MB, Narayan KM, Mohan V. Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Ann NY Acad Sci*. Apr 2013;1281(1):51-63. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06838.x
 16. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Measurement site and the association between visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with metabolic risk in women. *Obesity (Silver Spring)*. Jul 2010;18(7):1336-40. doi:10.1038/oby.2009.414
 17. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Aug 2020;5(8):739-752. doi:10.1016/s2468-1253(20)30077-7
 18. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta - analysis. *Medicine (Baltimore)*. Sep 2017;96(39):e8179. doi:10.1097/md.00000000000008179
 19. Ampuero J, Aller R, Gallego - Durán R, Banales JM, Crespo J, García - Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. Dec 2018;48(11-12):1260-1270. doi:10.1111/apt.15015
 20. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez - Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. May 9 2012;486(7402):222-7. doi:10.1038/nature 11053
 21. Bayoumi A, Grønbaek H, George J, Eslam M. The Epigenetic Drug Discovery Landscape for Metabolic-associated Fatty Liver Disease. *Trends Genet*. Jun 2020;36(6):429-441. doi:10.1016/j.tig.2020.03.003
 22. Kuchay MS, Choudhary NS, Mishra SK. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr*. Nov-Dec 2020;14(6):1875-1887. doi:10.1016/j.dsx.2020.09.026
 23. Wree A, McGeough MD, Peña CA, Schlattjan M, Li H, Inzaugarat ME, et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;92(10):1069-1082. doi:10.1007/s00109-014-1170-1
 24. Bhattacharjee J, Kirby M, Softic S, Miles L, Salazar-Gonzalez R-M, Shivakumar P, et al. Hepatic natural killer T-cell and CD8+ T-cell signatures in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Communications*. 2017;1(4):299-310. doi:https://doi.org/10.1002/hep4.1041
 25. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018/12/01 2018;15(12):738-752. doi:10.1038/s41575-018-0065-y
 26. Trần TKT. Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn. Nội tiêu hóa. 2015; Luận án tiến sĩ
 27. Vilar - Gomez E, Martinez - Perez Y, Calzadilla - Bertot L, Torres - Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez - Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. Aug 2015;149(2):367-

- 78.e5; quiz e14-5. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
- 28.Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* Feb 2020;65(2):623-631. doi:10.1007/s10620-019-5477-1
- 29.Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* Feb 2020;71(2):495-509. doi:10.1002/hep.30368