

DOI: 10.59715/pntjimp.1.4.7

Hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương trong chẩn đoán và điều trị bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa

Trần Thị Khánh Tường¹, Trần Hoàng Đăng Khoa¹

¹Bộ môn Nội tổng quát, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD) là nguyên nhân chính gây ra bệnh gan trên toàn thế giới, ảnh hưởng đến gần một phần tư dân số toàn cầu. Nhằm hướng dẫn lâm sàng, tạo tiền đề cho việc nâng cao kiến thức và nghiên cứu MAFLD ở người lớn, Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương (APASL) xây dựng một hướng dẫn bao gồm dịch tễ học, chẩn đoán, đánh giá và điều trị MAFLD. Ngoài ra, hướng dẫn này cũng nhằm cải thiện việc chăm sóc bệnh nhân và nâng cao nhận thức về MAFLD cũng như hỗ trợ các chuyên khoa khác trong việc đưa ra quyết định lâm sàng. Hướng dẫn này có xem xét đến gánh nặng trong quản lý lâm sàng đối với lĩnh vực chăm sóc sức khỏe.

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

Abstract

The asian pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is the principal worldwide cause of liver disease and affects nearly a quarter of the global population. The objective of this work was to present the clinical practice guidelines of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) on MAFLD. The guidelines cover various aspects of MAFLD including its epidemiology, diagnosis, screening, assessment, and treatment. The document is intended for practical use and for setting the stage for advancing clinical practice, knowledge, and research of MAFLD in adults, with specific reference to special groups as necessary. The guidelines also seek to improve patient care and awareness of the disease and assist stakeholders in the decision - making process by providing evidence - based data. The guidelines take into consideration the burden of clinical management for the healthcare sector.

Keywords: Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD.

Ngày nhận bài:

20/8/2022

Ngày phân biện:

20/9/2022

Ngày đăng bài:

20/10/2022

Tác giả liên hệ:

Trần Thị Khánh Tường

Email:

drkhanhtuong@gmail.com

ĐT: 0903164690

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khu vực Châu Á - Thái Bình Dương chiếm hơn một nửa dân số thế giới và chiếm 62,6% trường hợp tử vong do các bệnh lý gan trong năm 2015 [56]. Mặc dù có sự chênh lệch đáng kể về tốc độ phát triển, toàn bộ khu vực đang tiến tới đô thị hóa, chuyển dịch từ chế độ ăn nông

ng nghiệp sang tiêu thụ thực phẩm giàu năng lượng, nghèo dinh dưỡng và lối sống thụ động. Điều này làm gia tăng đáng kể tỷ lệ rối loạn chuyển hóa, dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến chuyển hóa (MAFLD) (trước đây gọi là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD)) đã tăng đến mức báo động, đặt ra

một gánh nặng to lớn cho hệ thống chăm sóc sức khỏe [57]. Vì thế, dựa trên các nghiên cứu và dữ liệu trên PubMed từ tháng 4/2020, các tác giả đã đưa ra các khuyến cáo một cách có hệ thống nhằm cải thiện việc đánh giá và quản lý bệnh nhân MALFD. Các hướng dẫn này bao gồm nhiều khía cạnh khác nhau của MAFLD như dịch tễ học, chẩn đoán, sàng lọc, đánh giá và điều trị. Hướng dẫn này được thiết kế nhằm ứng dụng trong thực tế lâm sàng và tạo tiền đề cho việc nâng cao kiến thức và nghiên cứu về MALFD ở người lớn trong tương lai. Mục đích cuối cùng là cải thiện việc chăm sóc bệnh nhân, nhận thức về MAFLD và hỗ trợ các chuyên khoa liên quan trong việc đưa ra quyết định lâm sàng dựa trên các bằng chứng khoa học hiện có.

TỔNG QUAN

1. DỊCH TỄ HỌC

Một nghiên cứu hệ thống và phân tích gộp trên 13,044,518 người cho thấy tỷ lệ hiện mắc MAFLD trong khu vực là 29,62% (KTC 95% 28,13 - 31,15) [55]. Tỷ lệ này rất khác biệt giữa các quốc gia: từ khoảng 25% ở Nhật Bản, Hàn Quốc, Hồng Kông đến hơn 33% ở Bangladesh [51], [52], [53]. Điều này do có sự khác biệt về di truyền, dinh dưỡng, kinh tế, lối sống và mức độ vận động giữa các nước. Tuy nhiên, tỷ lệ MAFLD của các nước đều ngày càng tăng và tiệm cận nhau. Ngày càng 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 kỷ qua [56]. Đáng chú ý nhất là tại Nhật Bản, tỷ lệ MAFLD tăng lên gần gấp 3 lần trong 8 năm (từ 12,6% năm 1990 lên 30,3% năm 1998) [54]. Hơn thế nữa, tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) do MAFLD cũng đang có xu hướng tăng trong khu vực. Một nghiên cứu ở Nhật Bản cho thấy khoảng 2% số ca HCC tại nước này trong năm 2011 là do MAFLD, và tỷ lệ gia này tăng thêm 0,043% sau 5,6 năm [26]. Tương tự, một nghiên cứu ở Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ HCC do MAFLD tăng từ 3,8% trong giai đoạn 2001 - 2005 lên 12,2% trong giai đoạn 2006 - 2010, trong khi tỷ lệ HCC do HBV giảm từ 86,6%

xuống 67,4% [14]. Điều này cho thấy chúng ta đã đánh giá thấp gánh nặng bệnh tật gây ra bởi MAFLD trong khu vực, do quá chú trọng vào tỷ lệ viêm gan do Vi - rút khá cao. Từ đó cho thấy hiện tại, chúng ta cần một tiêu chuẩn “chẩn đoán dương” MAFLD và xem MAFLD là một bệnh độc lập, hơn là một chẩn đoán sau khi đã loại trừ các bệnh gan khác.

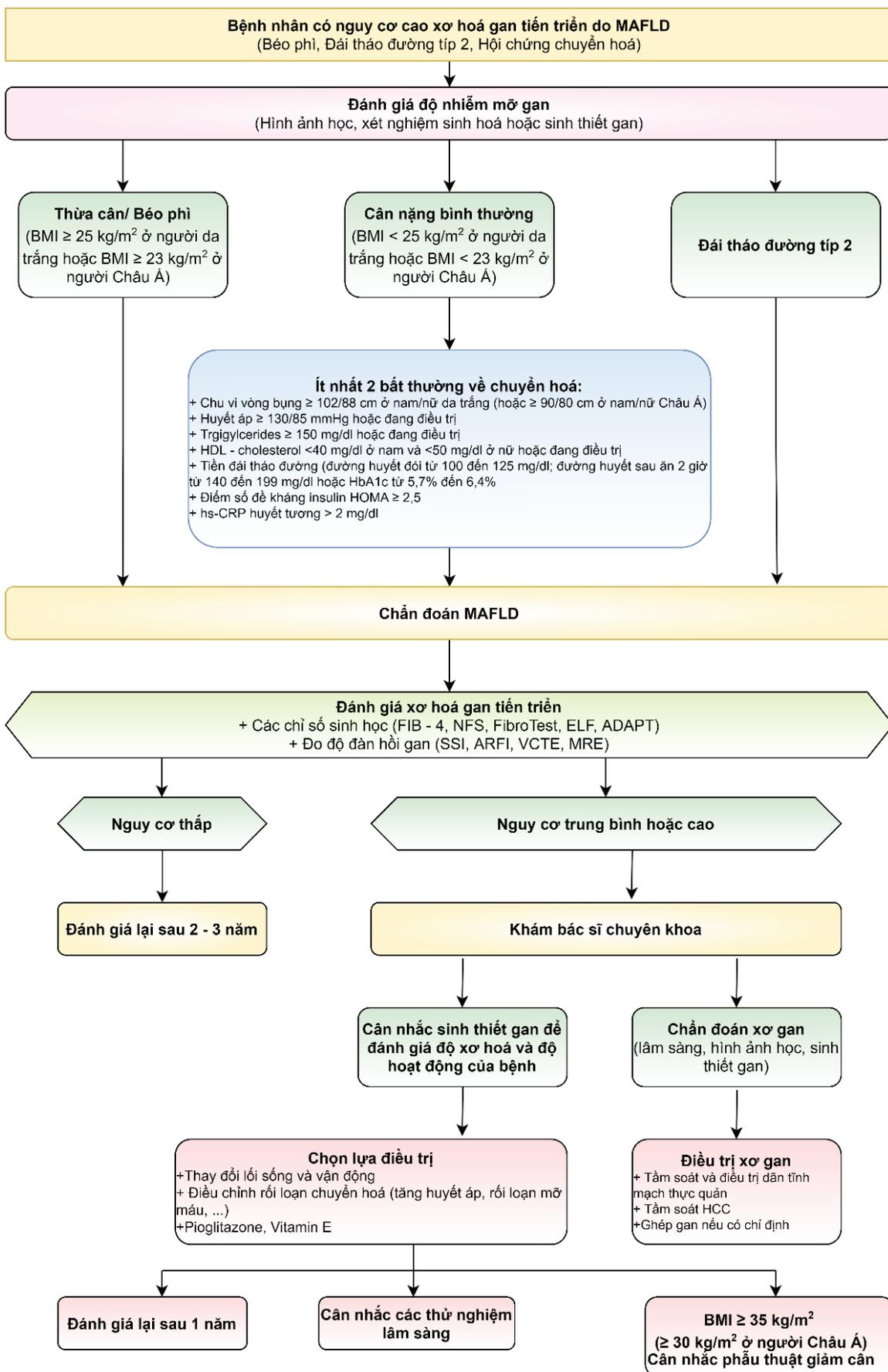
2. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN MAFLD

2.1. Định nghĩa

Như đã trình bày, mối quan tâm dành cho nhóm bệnh lý gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ngày càng lớn do tần suất mắc đã và đang tăng với tốc độ đáng kể. Việc sử dụng định nghĩa NAFLD như trước đây có thể dẫn đến việc đánh giá không chính xác gánh nặng do nhóm bệnh này gây ra, đặc biệt tại những khu vực có tỷ lệ viêm gan do Vi - rút và rượu cao như Châu Á. Vì thế, APASL đã đề xuất một danh pháp thích hợp hơn là “Bệnh gan nhiễm mỡ do chuyển hóa” (MAFLD) với mục đích chính là muốn hướng tới một chẩn đoán xác định, hơn là chẩn đoán loại trừ như trước đây. Ngoài ra, danh pháp này cũng xem MAFLD là một nhóm bệnh mới, đồng nhất và có thể đồng mắc với các bệnh gan khác. Chẩn đoán MAFLD sẽ phải thỏa 2 điều kiện sau:

- Phát hiện gan nhiễm mỡ (thông qua sinh thiết gan, hình ảnh học hoặc các dấu ấn sinh học)
- Kèm theo 1 trong 3 tiêu chuẩn sau
 - o Thừa cân hoặc béo phì
 - o Đái tháo đường típ 2
 - o Bằng chứng rối loạn chuyển hóa: tăng chu vi vòng bụng, bất thường đường huyết hoặc mỡ máu

Ngoài ra, một điểm nổi bật của danh pháp mới là bao gồm cả nhóm bệnh nhân xơ gan và không còn tồn tại mỡ trong gan. Một nghiên cứu đoàn hệ trên 13083 bệnh nhân công bố tại hội nghị NHANES III đã cho thấy tiêu chuẩn chẩn đoán MAFLD mới có tính ứng dụng cao hơn và khả năng chẩn đoán chính xác hơn ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao [31]. Từ đó, các tác giả đề xuất một lưu đồ tiếp cận chẩn đoán MAFLD mang tính ứng dụng cao trong thực hành lâm sàng (lưu đồ 1).



Lưu đồ 1: Tiếp cận chẩn đoán MAFLD

2.2. Yếu tố nguy cơ MAFLD

Việc chuyển đổi sang chế độ ăn thừa dinh dưỡng kèm lối sống thụ động là nguyên nhân chính dẫn đến sự gia tăng tỷ lệ MAFLD. Năng lượng thừa sẽ làm tích tụ triglyceride vào các tế bào mỡ và gan là cơ chế bệnh sinh chính. Nhìn chung, các yếu tố nguy cơ MAFLD của người Châu Á (bảng 1) khá tương đồng với

người phương Tây. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy: mặc dù có chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp hơn, người Châu Á lại có tỷ lệ phân bố mỡ trung tâm và đề kháng Insulin cao hơn người châu Âu [13], [30], [34]. Vì thế, ngưỡng cắt về BMI và chỉ số vòng bụng cũng được đề nghị riêng cho người Châu Á trong bảng 2 [1], [21]

Bảng 1. Yếu tố nguy cơ MAFLD

Yếu tố nguy cơ chính	Yếu tố nguy cơ khác
Thừa cân/ béo phì	Hệ vi khuẩn đường ruột
Béo phì trung tâm	Tăng axit uric
Đái tháo đường típ 2	Suy giáp
Rối loạn mỡ máu	Hội chứng ngưng thở khi ngủ
Tăng huyết áp	Hội chứng buồng trứng đa nang
Hội chứng chuyển hóa	Đa hồng cầu
Đề kháng insulin	Suy tuyến yên
Chế độ ăn: giàu năng lượng từ chất béo bão hòa và cholesterol	Đột biến gen: PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 và HSD17B13
Lối sống thụ động	Di truyền ngoài gen: RNA không mã hóa (miR), AND methyl hóa, điều hòa tổng hợp Histone, biến đổi ubiquitin
Thiếu cơ	Tiền căn bản thân hay gia đình mắc đái tháo đường típ 2, bệnh mạch máu sớm, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp (hội chứng chuyển hóa) và gan nhiễm mỡ

Bảng 2. Tiêu chuẩn thừa cân/ béo phì ở người Châu Á

Định nghĩa thừa cân/béo phì và béo phì trung tâm ở người Châu Á
Bình thường: BMI 18,5 - 22,9 kg/m ² Thừa cân: BMI 23,0 - 24,9 kg/m ² Béo phì: BMI > 25 kg/m ² Béo phì trung tâm: chu vi vòng bụng (đo ở phía trên mào chậu) > 90 cm ở nam và > 80 cm ở nữ

2.3. Đánh giá độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan

2.3.1. Các phương pháp không xâm lấn

Mặc dù có giá trị chẩn đoán hạn chế, các phương pháp không xâm lấn vẫn đóng vai trò chủ đạo trong đánh giá độ hoạt động bệnh, theo dõi diễn tiến bệnh và đáp ứng với điều trị [44]. Trong thực hành lâm sàng, những phương pháp hình ảnh học thường quy như siêu âm bụng tổng quát cũng đủ để phát hiện gan nhiễm mỡ. Siêu âm độ đàn hồi gan thoáng qua (VCTE) sử dụng đầu dò CAP cho thấy nhiều ưu điểm như có độ nhạy cao hơn siêu âm bụng thường quy, cung cấp một thông số liên tục để theo dõi độ nhiễm mỡ gan theo thời gian [46]. Tuy nhiên, giá trị

trong chẩn đoán MAFLD lại chưa cao, đặc biệt ở khoảng tham chiếu CAP > 30 - 40 dB/m [11], [46]. Vì thế, các kỹ thuật đo độ nhiễm mỡ gan trên máy chụp cộng hưởng từ (MRI) như MRS, MRI - PDFF và proton MRS vẫn là tiêu chuẩn vàng trong định lượng gan nhiễm mỡ. Một vài thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc giảm > 30% tỷ lệ nhiễm mỡ trên MRI - PDFF có tương quan với việc cải thiện độ hoạt động của viêm gan nhiễm mỡ khi sinh thiết [12]. Ngoài ra, một số chỉ số mới như FLI, US - FLI, ... cũng có thể được sử dụng trong việc chẩn đoán gan nhiễm mỡ, tuy nhiên giá trị chưa cao và cần được nghiên cứu thêm trong tương lai [7], [8].

Vì độ xơ hóa gan tương quan chặt chẽ với biến chứng và tử suất do MAFLD nên nhu cầu có một phương tiện để theo dõi và đánh giá không xâm lấn ngày càng cần thiết. Dù độ chính xác chưa cao, các tác giả vẫn chấp thuận sử dụng chỉ số sinh học như APRI, FIB - 4 và NFS trong loại trừ xơ hoá gan tiến triển do MAFLD [3], [36]. Người bệnh sẽ được đánh giá nguy cơ thấp, trung bình và cao dựa trên những ngưỡng cắt sau: APRI (0,5 và 1,5); FIB - 4 (1,30 và 2,67); NFS ($< -1,455$ và $> 0,67611$) [24]. Mặt hạn chế của các chỉ số này là không đánh giá được xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan có men gan bình thường, hoặc dương giả ở những bệnh nhân lớn tuổi (do men gan tăng giả theo tuổi). Vì thế, một số phương pháp đặc hiệu hơn được đề xuất như mô hình chẩn đoán ADAPT (bao gồm tuổi, tiền căn sỏi mật đường tụy 2, số lượng tiểu cầu và nồng độ Pro - C3) có diện tích dưới đường cong trong chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển lên tới 0,87, độ xơ hoá gan (LSM) đo bằng kỹ thuật đo độ đàn hồi gan thoáng qua (VCTE) hay vận tốc sóng biến dạng trong kỹ thuật ARFI [45], [47]. Tuy nhiên, tỷ lệ người Châu Á có MAFLD nhưng có cân nặng bình thường lại khá cao, điều này dẫn tới hạn chế trong việc sử dụng VCTE. Sự phối hợp VCTE và các chỉ số sinh học sẽ cải thiện đáng kể nhược điểm này.

Hiện nay, chưa có phương pháp không xâm lấn nào nổi trội trong đánh giá viêm gan nhiễm mỡ. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ Keratin - 18 (còn được biết tới như mảnh vỡ của Cytokeratin - 18) có độ chính xác trung bình trong dự đoán kết cục này [29]. Gần đây, một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy điểm số FAST (kết hợp men gan AST, CAP và LSM đo bằng VCTE) có độ chính xác khá cao trong chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ (AUC 0,74 - 0,95) [32].

2.3.2. Sinh thiết gan

Với sự phát triển của các biện pháp không xâm lấn, vai trò của sinh thiết gan trong MAFLD ngày càng hạn chế. Tuy nhiên, sinh thiết gan vẫn giữ vai trò là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán, đặc biệt khi lâm sàng hoặc xét nghiệm không điển hình như: bệnh nhân có men gan tăng cao, viêm gan nhiễm mỡ nặng nhưng không có rối loạn chuyển hóa điển hình;

bệnh nhân ghi nhận xơ gan bằng hình ảnh học nhưng xét nghiệm sinh hoá bình thường hay những bệnh nhân có CAP ở vùng kém tin cậy, ... Ngoài ra, bệnh nhân MAFLD từng kèm sỏi túi mật hoặc béo phì nên việc kết hợp sinh thiết gan trong lúc phẫu thuật cũng nên được đặt ra. Vì thế, các tác giả đề xuất một số chỉ định sinh thiết gan như sau:

- Bệnh nhân khó chẩn đoán hoặc có tình trạng nhiễm mỡ gan do 2 nguyên nhân trở lên.
- Các chỉ số sinh học ở mức độ trung gian (giữa 2 giá trị ngưỡng để chẩn đoán và loại trừ) hoặc không đồng nhất với hình ảnh học và lâm sàng.
- Trong quá trình phẫu thuật giảm cân hoặc cắt túi mật.
- Trong các nghiên cứu khoa học đã được chấp thuận.

2.4. Các biến chứng do MAFLD

2.4.1. Xơ gan do MAFLD

Nhiều bằng chứng cho thấy quá trình nhiễm mỡ gan sẽ che mờ quá trình xơ hoá dẫn đến nhiều bệnh nhân MAFLD có xơ gan không được chẩn đoán hoặc nhập viện lần đầu do xơ gan mất bù, xuất huyết tiêu hóa do vỡ dẫn tĩnh mạch thực quản, ung thư gan, ... [19]. Vì thế, nhằm chẩn đoán sớm, các tác giả đưa ra khái niệm “bệnh gan xơ hóa mạn tính còn bù” (CACLD) và sử dụng LSM như một công cụ chẩn đoán (vì siêu âm bụng thường quy sẽ bị sai số trong bệnh cảnh MAFLD). LSM < 10 kPa cho phép loại trừ và LSM > 15 kPa gợi ý nhiều đến CACLD [45]. Những bệnh nhân MAFLD có LSM > 15 kPa nên được khảo sát HCC và LSM $> 20 - 25$ kPa và/hoặc giảm tiểu cầu có nguy cơ tăng áp lực tĩnh mạch cửa rất cao và nên được nội soi tầm soát dẫn tĩnh mạch thực quản [18].

Ngoài ra, các tác giả đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan do MAFLD khi bệnh nhân xơ gan có những yếu tố nguy cơ của MAFLD (lưu đồ 1) và kèm ít nhất 1 trong 2 tiêu chuẩn:

- Sinh thiết gan ghi nhận MAFLD.
- Bằng chứng nhiễm mỡ gan bằng hình ảnh học.

2.4.2. Các biểu hiện ngoài gan

MAFLD là một bệnh lý hệ thống và bệnh lý tim mạch (CVD) là biến chứng quan trọng nhất, tiếp theo là ung thư, hội chứng ngưng thở khi ngủ, bệnh thận mạn, hội chứng buồng trứng đa

nang và loãng xương. MAFLD có mối tương quan với xơ vữa động mạch dưới lâm sàng, biểu hiện thông qua độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, điểm vôi hóa mạch vành, độ cứng động mạch và rối loạn chức năng nội mô [49]. Và quan trọng hơn, MAFLD làm tăng nguy cơ tử vong và/hoặc các biến cố tim mạch ở bệnh nhân, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có xơ hóa gan nặng [37], [39], [50]. Vì thế, các tác giả khuyến cáo tất cả bệnh nhân MAFLD nên được đánh giá nguy cơ tim mạch mỗi 2 - 3 năm và điều trị chuyên khoa nếu cần. Ngoài ra, MAFLD còn có mối liên quan chặt chẽ với bệnh thận mạn, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có béo phì, đái tháo đường típ 2 và tăng huyết áp. Vì thế, việc tầm soát và điều trị các bệnh đồng mắc này cũng nằm trong mục tiêu điều trị (sẽ trình bày ở mục ...).

3. ĐIỀU TRỊ

Mục tiêu điều trị MAFLD không chỉ nhằm giảm thiểu nhiễm mỡ và tổn thương gan mà phải kiểm soát các hậu quả do rối loạn chuyển hóa và nguy cơ CVD ở bệnh nhân. Vì thế, hiện nay điều trị không dùng thuốc (bao gồm điều chỉnh chế độ ăn, giảm cân và vận động thể lực) giữ vai trò nền tảng và tiên quyết trong điều trị.

3.1. Điều trị không dùng thuốc

Việc thay đổi lối sống và giảm cân làm giảm sự tích lũy mỡ trong gan, từ đó cải thiện các tổn thương viêm gan nhiễm mỡ, xơ hóa gan cũng như tăng chất lượng sống cho bệnh nhân. Một nghiên cứu gần đây trên 293 bệnh nhân cho thấy 58% bệnh nhân giảm > 5% cân nặng và 90% bệnh nhân giảm trên > 10% cân nặng cải thiện được tổn thương viêm gan nhiễm mỡ trên mô học, đặc biệt nhóm giảm > 10% cân nặng còn cải thiện được tình trạng xơ hóa gan [42]. Vì thế, các tác giả khuyến cáo tất cả bệnh nhân MAFLD (đặc biệt nhóm bệnh nhân béo phì) nên giảm từ 7 - 10 % cân nặng, nên giảm từ từ (tối đa 1 kg/tuần). Bệnh nhân nên tuân thủ chế độ ăn giảm năng lượng (giảm 500 - 1000 kcal), giảm đường, giảm béo. Một số chế độ ăn cho thấy nhiều triển vọng như chế độ ăn Địa Trung Hải do giảm độ nhiễm mỡ gan đồng thời với nguy cơ CVD tiên phát [20] hay việc uống cà phê có thể xơ hóa gan ở bệnh nhân MAFLD [43]. Tuy nhiên, các tác giả chưa khuyến cáo cụ thể do lợi ích lâu dài từ các chế độ ăn này cần được nghiên cứu thêm.

Bên cạnh đó, các bệnh nhân MAFLD được khuyến nên vận động ở mức độ trung bình ≥ 30 phút/ngày, ≥ 5 ngày/tuần (≥ 150 phút/tuần) hoặc ở mức độ cao ≥ 20 phút/ngày, ≥ 3 ngày/tuần (≥ 75 phút/tuần) vì một nghiên cứu đoàn hệ từ năm 2002 đến năm 2014 trên 233676 bệnh nhân cho thấy vận động ở cường độ này sẽ giảm thiểu sự xuất hiện vùng nhiễm mỡ mới cũng như cải thiện tình trạng nhiễm mỡ hiện có của gan [10].

3.2. Điều trị dùng thuốc

Như đã trình bày, CVD và CKD là các biến chứng quan trọng của MAFLD và có liên quan chặt chẽ với các bệnh đồng mắc như tăng huyết áp, đái tháo đường típ 2, rối loạn mỡ máu. Vì thế, các tác giả đề nghị giữ huyết áp bệnh nhân $< 130/80$ mmHg, HbA1c $\leq 6,5\%$ và điều trị tốt các rối loạn mỡ máu đi kèm [6], [22], [27].

Bên cạnh đó, một số thuốc điều trị đái tháo đường típ 2 cũng cho thấy cải thiện tổn thương mô học ở MAFLD. Pioglitazone cải thiện tình trạng viêm gan nhiễm mỡ gan sau 6 tháng điều trị và cải thiện xơ hóa sau 18 tháng ở những bệnh nhân MAFLD kèm tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường típ 2 [9], [17]. Thuốc đồng vận GLP - 1 (GLP - 1a) và ức chế SGLT2 (SGLT2i) cũng cho thấy cải thiện mô học gan [4], [5], [16], [28] hay thuốc Metformin không cải thiện mô học nhưng giảm thiểu tỷ lệ HCC ở MAFLD [41], [48]. Tuy nhiên, việc chưa có các nghiên cứu đủ lớn, các phân tích tổng hợp về lợi ích này cùng với các tác dụng phụ khi dùng lâu dài nên các tác giả chưa đưa ra khuyến cáo cụ thể việc sử dụng các thuốc này. Tương tự, việc sử dụng vitamin E, pentoxifylline và một số thuốc mới như: OCA, elfibranor, selonsertib, ... trong điều trị cũng đang được cân nhắc do các dữ liệu nghiên cứu hiện nay chưa đồng nhất hoặc đang dừng ở pha 3 của thử nghiệm lâm sàng.

3.3. Phẫu thuật

Trong một thập kỷ gần đây, các tác giả ghi nhận 65 - 90% bệnh nhân phẫu thuật giảm cân do béo phì có MAFLD [35] và 3 nghiên cứu lớn của Haffeez S. 2013 [23], Aguillar - Oliver N.E. 2016 [2] và Clanton J. 2016 [15] cho thấy > 75% bệnh nhân này có cải thiện tình trạng viêm gan nhiễm mỡ hậu phẫu. Hơn thế, tình trạng xơ hoá gan có cải thiện từ năm đầu tiên và kéo dài suốt 5 năm sau đó. Những bằng chứng này cho thấy

phẫu thuật giảm cân có thể có hiệu quả trong điều trị MAFLD bất chấp nguy cơ phẫu thuật tương đối cao ở nhóm bệnh nhân này (do xơ gan, nguy cơ CVD cao, ...). Vì thế, mặc dù chưa có những nghiên cứu hiệu quả đối đầu của phẫu thuật so với các phương pháp khác, các tác giả vẫn khuyến cáo cá thể hoá chỉ định phẫu thuật giảm cân ở những bệnh nhân MAFLD thoả mãn cả 2 tiêu chuẩn sau:

- BMI > 35 kg/m² (> 30 kg/m² ở người Châu Á).

- Không kèm xơ gan hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

3.4. Ghép gan

Mặc dù nguy cơ CVD tiền phẫu cao [33], nguy cơ xuất hiện biến cố tim mạch trong 30 ngày hậu phẫu lên tới 60% [40] và tỷ lệ tái phát MAFLD hậu ghép lên tới 90% [38], nghiên cứu năm 2019 của tác giả Halder D. cho thấy tỷ lệ sống còn sau 5 năm hậu ghép của MAFLD là tương đương với các nguyên nhân khác [25]. Vì thế, các tác giả vẫn khuyến cáo xem xét ghép gan ở bệnh nhân MAFLD

sau khi đã đánh giá toàn diện các bệnh đồng mắc và nguy cơ tiền phẫu.

4. KẾT LUẬN

Cùng với viêm gan do vi-rút và rượu, gánh nặng bệnh tật do MAFLD ngày càng gia tăng trong khu vực Châu Á - Thái Bình Dương. MAFLD là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh lý gan mạn tính và HCC, cũng như làm gia tăng các biến chứng toàn thân như đái tháo đường típ 2, bệnh lý tim mạch và bệnh thận mạn. Xơ hoá gan là yếu tố hàng đầu quyết định các biến chứng này và sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá độ xơ hóa. Bệnh nhân xơ gan do MAFLD nên được khảo sát dẫn tĩnh mạch thực quản và HCC thường quy. Thay đổi lối sống vẫn là điều trị nền tảng, dù ngày càng nhiều thuốc được chấp thuận và thêm vào điều trị. Mục tiêu điều trị ngoài cải thiện các tổn thương tế bào gan, điều chỉnh rối loạn chức năng chuyển hóa còn cần chú trọng đến cảm nhận của bệnh nhân và cần sự phối hợp đa ngành, toàn diện, lấy bệnh nhân làm trung tâm.

Danh mục viết tắt

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
APASL	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
CAP	Controlled attenuation parameter	Thông số giảm âm được kiểm soát
CACLD	Compensated advanced chronic liver disease	Bệnh gan xơ hóa mạn tính còn bù
CVD	Cardiovascular disease	Bệnh lý tim mạch
FLI	Fatty Liver Index	Chỉ số gan nhiễm mỡ
HCC	Hepatocellular Carcinoma	Ung thư biểu mô tế bào gan
LT	Liver transplantation	Ghép gan
MAFLD	Metabolic associated fatty liver disease	Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa
NAFLD	Non - alcoholic fatty liver disease	Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu
US – FLI	Ultrasonographic Fatty Liver Indicator	Chỉ số nhiễm mỡ gan trên siêu âm
VCTE	Vibration Controlled Transient Elastography	Siêu âm đàn hồi gan thoáng qua

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. (2004), “Appropriate body - mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies”, *Lancet*, 363 (9403), pp. 157-163.
2. Aguilar - Olivos N E, Almeda - Valdes P, Aguilar - Salinas C A, Uribe M, et al, (2016), “The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome”, *Metabolism*, 65 (8), pp. 1196-1207.
3. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, et al, (2020), “Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease”, *Acta Diabetol*, 57 (5), pp. 613-618.
4. Armstrong M J, Gaunt P, Aithal G P, Barton D, et al, (2016), “Liraglutide safety and efficacy in patients with non - alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study”, *Lancet*, 387 (10019), pp. 679-690.
5. Armstrong M J, Houlihan D D, Rowe I A, Clausen W H, et al, (2013), “Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program”, *Aliment Pharmacol Ther*, 37 (2), pp. 234-242.
6. Athyros V G, Alexandrides T K, Bilianou H, Cholongitas E, et al, (2017), “The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non - alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement”, *Metabolism*, 71 pp. 17-32.
7. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, et al, (2012), “Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD”, *Liver Int*, 32 (8), pp. 1242-1252.
8. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, et al, (2006), “The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population”, *BMC Gastroenterol*, 6 pp. 33.
9. Belfort R, Harrison S A, Brown K, Darland C, et al, (2006), “A placebo - controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis”, *N Engl J Med*, 355 (22), pp. 2297-2307.
10. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, et al, (2017), “Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study”, *Hepatology*, 65 (4), pp. 1293-1305.
11. Caussy C, Alquiraish M H, Nguyen P, Hernandez C, et al, (2018), “Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis”, *Hepatology*, 67 (4), pp. 1348-1359.
12. Caussy C, Reeder S B, Sirlin C B, Loomba R, (2018), “Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials”, *Hepatology*, 68 (2), pp. 763-772.
13. Chandalia M, Lin P, Seenivasan T, Livingston E H, et al, (2007), “Insulin resistance and body fat distribution in South Asian men compared to Caucasian men”, *PloS one*, 2 (8), pp. e812-e812.
14. Cho E J, Kwack M S, Jang E S, You S J, et al, (2011), “Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area”, *Digestion*, 84 Suppl 1 pp. 17-22.
15. Clanton J, Subichin M, (2016), “The Effects of Metabolic Surgery on Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis”, *Surg Clin North Am*, 96 (4), pp. 703-715.
16. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, et al, (2019), “Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes”, *Diabetes Obes Metab*, 21 (4), pp. 812-821.
17. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, et al, (2016), “Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2

- Diabetes Mellitus: A Randomized Trial”, *Ann Intern Med*, 165 (5), pp. 305-315.
18. De Franchis R, (2015), “Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension”, *J Hepatol*, 63 (3), pp. 743-752.
 19. Eslam M, Newsome P N, Sarin S K, Anstee Q M, et al, (2020), “A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement”, *J Hepatol*, 73 (1), pp. 202-209.
 20. Estruch R, Ros E, Salas - Salvadó J, Covas M I, et al, (2013), “Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet”, *N Engl J Med*, 368 (14), pp. 1279-1290.
 21. Finucane M M, Stevens G A, Cowan M J, Danaei G, et al, (2011), “National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants”, *Lancet*, 377 (9765), pp. 557-567.
 22. Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, Blonde L, et al, (2019), “CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2019 EXECUTIVE SUMMARY”, *Endocr Pract*, 25 (1), pp. 69-100.
 23. Hafeez S, Ahmed M H, (2013), “Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance?”, *J Obes*, 2013 pp. 839275.
 24. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, et al, (2020), “Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease”, *Gastroenterology*, 158 (1), pp. 200-214.
 25. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong M J, et al, (2019), “Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study”, *J Hepatol*, 71 (2), pp. 313-322.
 26. Hashimoto E, Tokushige K, (2012), “Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic?”, *Hepatol Res*, 42 (1), pp. 1-14.
 27. Khoo S, Wong V W, Goh G B, Fan J, et al, (2020), “Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease”, *J Gastroenterol Hepatol*, 35 (2), pp. 320-325.
 28. Kuchay M S, Krishan S, Mishra S K, Farooqui K J, et al, (2018), “Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial)”, *Diabetes Care*, 41 (8), pp. 1801-1808.
 29. Kwok R, Tse Y K, Wong G L, Ha Y, et al, (2014), “Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non - alcoholic fatty liver disease - the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments”, *Aliment Pharmacol Ther*, 39 (3), pp. 254-269.
 30. Lim U, Ernst T, Buchthal S D, Latch M, et al, (2011), “Asian women have greater abdominal and visceral adiposity than Caucasian women with similar body mass index”, *Nutr Diabetes*, 1 (5), pp. e6.
 31. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, et al, (2020), “Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world”, *Liver Int*, 40 (9), pp. 2082-2089.
 32. Newsome P N, Sasso M, Deeks J J, Paredes A, et al, (2020), “FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study”, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5 (4), pp. 362-373.
 33. Patel S S, Nabi E, Guzman L, Abbate A, et al, (2018), “Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation”, *Liver Transpl*, 24 (3), pp. 333-342.
 34. Petersen K F, Dufour S, Feng J, Befroy D, et

- al, (2006), "Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (48), pp. 18273-18277.
35. Seki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, Hashizume H, et al, (2016), "Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Japanese patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery", *J Gastroenterol*, 51 (3), pp. 281-289.
36. Singh A, Le P, Peerzada M M, Lopez R, et al, (2018), "The Utility of Noninvasive Scores in Assessing the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetic Patients", *J Clin Gastroenterol*, 52 (3), pp. 268-272.
37. Sinn D H, Cho S J, Gu S, Seong D, et al, (2016), "Persistent Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk for Carotid Atherosclerosis", *Gastroenterology*, 151 (3), pp. 481-488.e481.
38. Taneja S, Roy A, (2020), "Nonalcoholic steatohepatitis recurrence after liver transplant", *Transl Gastroenterol Hepatol*, 5 pp. 24.
39. Targher G, Byrne C D, Lonardo A, Zoppini G, et al, (2016), "Non - alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta - analysis", *J Hepatol*, 65 (3), pp. 589-600.
40. VanWagner L B, Serper M, Kang R, Levitsky J, et al, (2016), "Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample", *Am J Transplant*, 16 (9), pp. 2684-2694.
41. Vilar - Gomez E, Calzadilla - Bertot L, Wong V W, Castellanos M, et al, (2021), "Type 2 Diabetes and Metformin Use Associate With Outcomes of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis - Related, Child - Pugh A Cirrhosis", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 19 (1), pp. 136-145.e136.
42. Vilar - Gomez E, Martinez - Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres - Gonzalez A, et al, (2015), "Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis", *Gastroenterology*, 149 (2), pp. 367-378. e365; quiz e314-365.
43. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P, (2017), "Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29 (2), pp. e8-e12.
44. Wong V W, Adams L A, de Lédinghen V, Wong G L, et al, (2018), "Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 15 (8), pp. 461-478.
45. Wong V W, Irls M, Wong G L, Shili S, et al, (2019), "Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non - alcoholic fatty liver disease", *Gut*, 68 (11), pp. 2057-2064.
46. Wong V W, Petta S, Hiriart J B, Cammà C, et al, (2017), "Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter", *J Hepatol*, 67 (3), pp. 577-584.
47. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, et al, (2017), "Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta - analysis", *Hepatology*, 66 (5), pp. 1486-1501.
48. Zhou J, Ke Y, Lei X, Wu T, et al, (2020), "Meta - analysis: The efficacy of metformin and other anti-hyperglycemic agents in prolonging the survival of hepatocellular carcinoma patients with type 2 diabetes", *Ann Hepatol*, 19 (3), pp. 320-328.
49. Zhou Y Y, Zhou X D, Wu S J, Fan D H, et al, (2018), "Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis", *Hepatol Commun*, 2 (4), pp. 376-392.
50. Zhou Y Y, Zhou X D, Wu S J, Hu X Q, et al, (2018), "Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 30 (6), pp. 631-636.
51. Alam S, Fahim S M, Chowdhury M A B, Hassan M Z, et al, (2018), "Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in Bangladesh", *JGH Open*, 2 (2), pp. 39-46.

52. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, et al, (2005), "The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease", *Ann Intern Med*, 143 (10), pp. 722-728.
53. Jeong E H, Jun D W, Cho Y K, Choe Y G, et al, (2013), "Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi - do, Korea", *Clinical and molecular hepatology*, 19 (3), pp. 266-272.
54. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, et al, (2003), "Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background", *J Gastroenterol*, 38 (10), pp. 954-961.
55. Li J, Zou B, Yeo Y H, Feng Y, et al, (2019), "Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis", *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 4 (5), pp. 389-398.
56. Sarin S K, Kumar M, Eslam M, George J, et al, (2020), "Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission", *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5 (2), pp. 167-228.
57. Wong M C S, Huang J L W, George J, Huang J, et al, (2019), "The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16 (1), pp. 57-73.