

DOI: 10.59715/pntjimp.4.2.6

## Gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa và xơ vữa động mạch cảnh

Vũ Quốc Bảo

Khoa Nội Tiêu Hóa, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

Bộ môn Nội Tổng Quát - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Gan nhiễm mỡ là một trong các bệnh lý phổ biến nhất trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Với tần suất mắc ngày càng cao bệnh gan nhiễm mỡ làm tăng đáng kể gánh nặng y tế và kinh tế xã hội. Gan nhiễm mỡ làm tăng nguy cơ mắc xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan. Ngoài ra, gan nhiễm mỡ còn tăng nguy cơ xơ vữa động mạch và biến cố tim mạch chính. Trong đó, các biến cố tim mạch chính là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất ở bệnh nhân có gan nhiễm mỡ. Năm 2019, hội nghị đồng thuận quốc tế đề nghị dùng thuật ngữ “Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa” (Metabolic associated fatty liver disease - MAFLD) thay cho thuật ngữ “Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu”. MAFLD đã được một số nghiên cứu chứng minh có liên quan với xơ vữa động mạch, trong đó có tăng bề dày nội trung mạc và nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh. Việc xem xét cơ chế sinh bệnh học và tổng hợp các bằng chứng khoa học về mối liên quan này là điều quan trọng nhằm nâng cao sự cảnh giác với MAFLD trong mối quan tâm về nguy cơ các biến cố tim mạch.

**Từ khóa:** Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, xơ vữa động mạch cảnh, bề dày nội trung mạc động mạch cảnh.

### Abstract

#### Metabolic associated fatty liver disease and carotid atherosclerosis

Fatty liver is one of the most common diseases all over the world as well as in Vietnam. With the rising prevalence of this disorder, the health and economic burden is significantly increased. Fatty liver increases the risk of cirrhosis and liver cancer. In addition, it also increases the risk of atherosclerosis and major cardiovascular events (MACEs). In particular, MACEs are the most common cause of death in patients with fatty liver. In 2019, an international consensus recommended using the term “Metabolic - associated fatty liver disease” (MAFLD) instead of “Non - alcoholic fatty liver disease”. MAFLD has been shown by several studies to be associated with atherosclerosis, including the increase of intima media thickness and carotid atherosclerosis. It is important to review the pathogenesis and the scientific evidences regarding this relationship in order to augment the alert to MAFLD in concerning the risks of MACEs.

**Keywords:** Metabolic-associated fatty liver disease, carotid atherosclerosis, carotid intima media thickness.

**Ngày nhận bài:**

08/7/2023

**Ngày phản biện:**

11/8/2023

**Ngày đăng bài:**

20/10/2023

**Tác giả liên hệ:**

Vũ Quốc Bảo

**Email:**

bsquocbao@pnt.edu.vn

**ĐT:** 0984 139 105

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan nhiễm mỡ là một trong các bệnh lý phổ biến nhất trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Gan nhiễm mỡ được định nghĩa là tình trạng

tích tụ triglyceride trên 5% nhu mô gan. [1] Với tần suất mắc ngày càng cao với khoảng 1 tỷ người mắc bệnh toàn cầu, [2] bệnh gan nhiễm mỡ làm tăng đáng kể gánh nặng y tế và kinh tế

xã hội. [3] Theo khảo sát tại khu vực châu Á, tỷ lệ mắc gan nhiễm mỡ ngày càng tăng qua các năm: 25,28% (năm 1999 - 2005), 28,46% (năm 2006 - 2011) và 33,90% (năm 2012 - 2017). [4] Bên cạnh xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, gan nhiễm mỡ còn làm tăng đáng kể nguy cơ mắc các biến cố tim mạch chính. [5] Hơn nữa, biến cố tim mạch là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất ở bệnh nhân có gan nhiễm mỡ. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch gồm động mạch vành và động mạch cảnh. [6] Thuật ngữ “Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu” đã được sử dụng từ năm 1980. [7] Với sự hiểu biết ngày càng sâu rộng về cơ chế bệnh sinh và các nguy cơ bệnh tật mà gan nhiễm mỡ có thể gây ra, qua gần 40 năm, thuật ngữ “bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu” vẫn chưa được cập nhật hoặc thay thế bằng thuật ngữ khác mặc dù “thể chuyển hóa” của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu có từng được Farrell đề xuất lần đầu vào năm 2002. [8] Năm 2019, nhằm giúp việc chẩn đoán và quản lý gan nhiễm mỡ đơn giản và hiệu quả hơn, một hội nghị đồng thuận quốc tế đã thống nhất đề nghị dùng thuật ngữ “Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa” (Metabolic associated fatty liver disease) để thay thế thuật ngữ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. [9] MAFLD đã được một số nghiên cứu chứng minh có liên quan với xơ vữa động mạch, trong đó có tăng bề dày nội trung mạc và nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh. Việc xem xét cơ chế sinh bệnh học và tổng hợp các bằng chứng khoa học về mối liên quan này là điều quan trọng nhằm nâng cao sự cảnh giác với MAFLD trong mối quan tâm về nguy cơ các biến cố tim mạch.

## 2. CÁC KHÁI NIỆM

### 2.1. Các khái niệm đang sử dụng liên quan gan nhiễm mỡ

Gan nhiễm mỡ là tình trạng được xác định bằng mô bệnh học có bằng chứng tích tụ mỡ quá mức bình thường trong nhu mô gan, cụ thể là  $\geq 5\%$  nhu mô gan. [1]

Gan nhiễm mỡ thứ phát: tình trạng gan nhiễm mỡ gây ra bởi các nguyên nhân khác nhau. [1]

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD): có bằng chứng gan nhiễm mỡ trên hình ảnh học hoặc mô bệnh học mà không tìm thấy nguyên nhân trực tiếp. [10] Ngoài ra mức tiêu thụ chất cồn trung bình mỗi tuần của bệnh nhân dưới ngưỡng xác định là 140 gram đối với nam và 70 gram đối với nữ, theo tiêu chuẩn của châu Á Thái Bình Dương. [11] Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu bao gồm hai thể là gan nhiễm mỡ và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

Gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic fatty liver - NAFL): là bệnh gan nhiễm mỡ không tổn thương tế bào gan (dạng bóng) và không xơ hóa gan. [10]

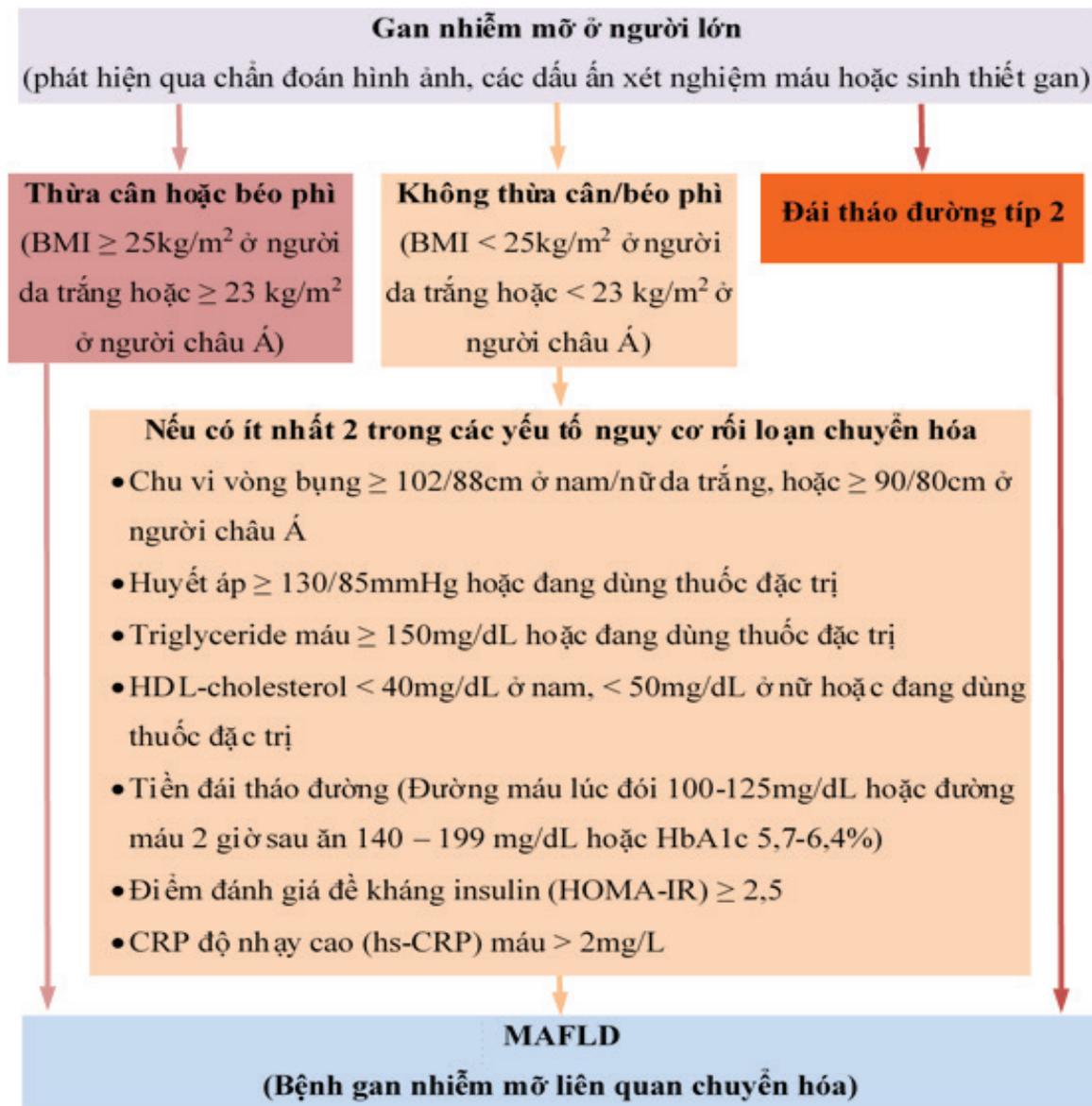
Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic steatohepatitis - NASH) là bệnh gan nhiễm mỡ có tổn thương tế bào gan (dạng bóng) hoặc có xơ hóa gan. [10]

Xơ gan do viêm gan nhiễm mỡ không do rượu là hậu quả của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu: bệnh nhân có xơ gan trên nền giải phẫu bệnh có bằng chứng đã từng hoặc đang bị gan nhiễm mỡ. [10]

### 2.2. Khái niệm bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (Metabolic - associated fatty liver disease - MAFLD)

Thuật ngữ “Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu” đã được sử dụng từ năm 1980. [7] Với sự hiểu biết ngày càng sâu rộng về cơ chế bệnh sinh và các nguy cơ bệnh tật mà gan nhiễm mỡ có thể gây ra, qua gần 40 năm, thuật ngữ “bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa” (BGNMLQCH) được đề xuất thay thế các khái niệm về bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu từ năm 2019. [9] MAFLD được chẩn đoán khi xác định có gan nhiễm mỡ thông qua xét nghiệm sinh hóa hoặc chẩn đoán hình ảnh hoặc mô bệnh học kèm với một trong ba tiêu chuẩn sau: thừa cân - béo phì, đái tháo đường típ 2 hoặc các dấu hiệu của rối loạn chuyển hóa [9, 12] (Sơ đồ 1).

**Sơ đồ 1:** Lưu đồ chẩn đoán xác định MAFLD theo đồng thuận quốc tế [9]



### 3. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh gan nhiễm mỡ là nguyên nhân gây bệnh lý gan hàng đầu trên thế giới. Tỷ suất mới mắc hàng năm khoảng 29,70/1000 dân. [13] Tỷ lệ hiện mắc chiếm 25% dân số. [14]

Theo khảo sát tại khu vực châu Á thì tỷ lệ mắc gan nhiễm mỡ trong dân số chung ngày càng tăng qua các năm: 25,28% (năm 1999 - 2005), 28,46% (năm 2006 - 2011) và 33,90% (năm 2012 - 2017). [4]

Năm 2022, một nghiên cứu của Liu và cộng sự cho thấy tỷ lệ MAFLD ở người trưởng thành có thừa cân - béo phì lên đến 50,7%. [15]

Ở Việt Nam, theo nghiên cứu cắt ngang công bố năm 2020 của Trần Thị Khánh Tường

và cộng sự, tỷ lệ gan nhiễm mỡ không do rượu ở bệnh nhân đái tháo đường lên đến 73,3%. [16] Nếu áp dụng theo định nghĩa mới MAFLD, tỷ lệ MAFLD có thể cao hơn nữa do không phải loại trừ các trường hợp viêm gan do vi rút, viêm gan do rượu. Một nghiên cứu khác của Vũ Quốc Bảo tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định công bố năm 2022 trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ cho thấy tỷ lệ MAFLD chiếm tới 85,1% số bệnh nhân có gan nhiễm mỡ. [17]

### 4. TỔNG QUAN VỀ BỀ DÀY NỘI TRUNG MẠC VÀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH CẢNH

#### 4.1. Giải phẫu học động mạch cảnh chung

Động mạch cảnh chung trái phát xuất từ cung

động mạch chủ. Động mạch cảnh chung phải từ thân tay đầu ở phía sau khớp ức đòn. Động mạch cảnh chung hai bên phân đôi ở ngang bờ trên sụn giáp thành động mạch cảnh trong và động mạch cảnh ngoài. Ở người Việt Nam, chiều dài của động mạch cảnh chung phải là 93 mm và đường kính là 6,44mm; chiều dài của động mạch cảnh chung trái là 123,50 mm và đường kính là 6,92 mm. Ở đoạn cổ, động mạch cảnh chung nằm trong một rãnh tạo bởi phía trong là cột sống cổ và các cơ cạnh sống, hầu, thực quản, thanh quản, khí quản; phía ngoài là cơ ức đòn chũm và một vài cơ trên móng và dưới móng. Cơ ức đòn chũm là cơ tùy hành của động mạch cảnh chung vì bờ trước của cơ là mốc tìm động mạch. Ở trong rãnh, động mạch cùng với tĩnh mạch cảnh trong và thần kinh lang thang nằm trong bao cảnh. Động mạch ở phía trong, tĩnh mạch nằm ngoài, thần kinh nằm ở góc nhị diện sau tạo bởi động mạch và tĩnh mạch. Thân giao cảm đi dọc phía sau động mạch nhưng nằm ngoài bao cảnh. [18]

#### 4.2. Cấu trúc của động mạch

Thành động mạch được cấu tạo bởi 3 lớp đồng tâm. Từ trong ra ngoài gồm nội mạc, trung mạc, ngoại mạc. [19]

##### • Nội mạc:

- Tế bào nội mạc có nguồn gốc cùng với tế bào tạo máu. Lớp tế bào nội mạc là một lớp mỏng được cấu tạo bởi những tế bào nội mô có nhân lồi vào trong lòng mạch, phần bào tương rất mỏng.

- Lớp dưới nội mô được cấu tạo bởi các mô liên kết thưa và có ít sợi cơ trơn và đại thực bào.

- Màng ngăn chun trong ngăn cách nội mạc và trung mạc. Màng ngăn chun được bao phủ bởi những hình lõm hình dạng như cổ chai, đôi khi có hình dạng như cái túi. Các vị trí này được gọi là các hốc tạo điều kiện cho các chất có thể đi qua được.

##### • Trung mạc:

- Trung mạc là lớp dày nhất của thành động mạch, được cấu tạo bởi những sợi cơ trơn xếp theo hướng vòng xen kẽ những sợi chun và những sợi tạo keo.

- Ở các động mạch lớn thường thấy một màng ngăn chun mỏng ngăn cách trung mạc và ngoại mạc.

##### • Ngoại mạc:

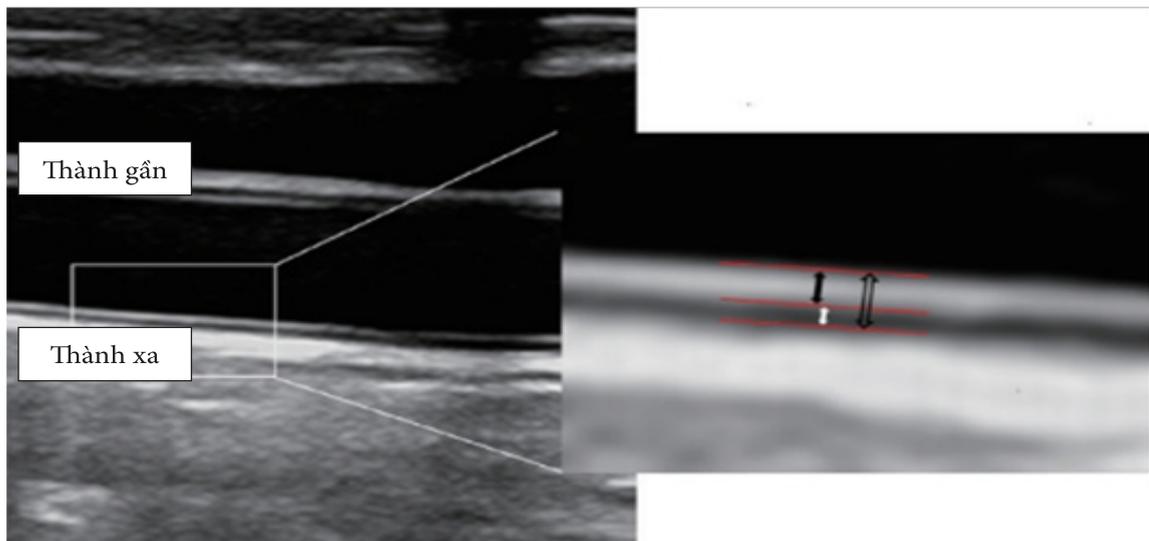
- Là lớp mô liên kết có nhiều sợi tạo keo và sợi chun chạy dọc theo thành mạch. Lớp ngoại mạc mỏng và được phân chia với trung mạc bởi màng chun bên ngoài. Lớp ngoại mạc thường hợp nhất với mô liên kết xung quanh mà không có phân chia rõ rệt, điều này tạo điều kiện cho thay đổi kích thước mạch máu gây nên do mạch đập.

#### 4.3. Ý nghĩa của bề dày nội trung mạc động mạch cảnh và xơ vữa động mạch cảnh

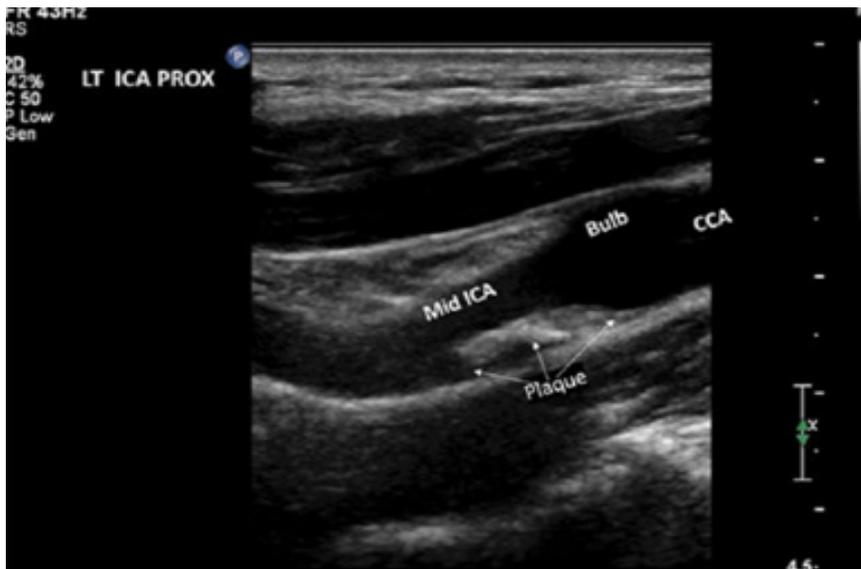
Bề dày nội trung mạc (bao gồm lớp nội mạc và trung mạc) của động mạch cảnh chung (Carotid intima - media thickness - cIMT) được đo không xâm lấn bằng siêu âm được nhìn nhận là một dấu ấn của bệnh xơ vữa động mạch giai đoạn sớm. [20] Siêu âm động mạch cảnh được đánh giá là công cụ đơn giản, an toàn, đạt hiệu quả - kinh tế, có thể dùng thường quy trên lâm sàng để khảo sát xơ vữa động mạch cảnh với độ nhạy và độ đặc hiệu cao (lần lượt đạt 90% và 94%). [21]

Bề dày trung bình của nội trung mạc được định lượng bằng cách đo khoảng cách phản âm ở vị trí giữa rìa ngoài của lớp trung mạc và rìa trong của lớp nội mạc trên hình ảnh siêu âm B mode. [22] Bề dày trung bình của nội trung mạc động mạch cảnh chung khoảng 0,65 - 0,90 mm và tăng dần 0 - 0,04 mm mỗi năm. [23, 24] Độ dày lớp nội mạc và trung mạc mạch máu xuất hiện trên màn hình siêu âm là hai dải tăng âm song song cách nhau bởi một khoảng giảm âm. Đo chiều dày nội trung mạc từ mặt lòng mạch của dải tăng âm bờ trong đến mặt lòng của dải tăng âm bờ ngoài. Khoảng cách này tương ứng với bề dày nội mạc cộng trung mạc động mạch. [25, 26] Đo độ dày nội trung mạc động mạch cảnh chung ở thành xa đầu dò, cách chỗ chia đôi động mạch cảnh ít nhất 5 mm, đo trên 1 đoạn động mạch dài ít nhất 10 mm không có tổn thương xơ vữa (Hình 1). [25]

Mảng xơ vữa động mạch cảnh được xác định khi sự dày lên khu trú của thành động mạch ít nhất 50% so với bề dày lớp nội trung mạc xung quanh hoặc bề dày lớp nội trung mạc khu trú  $\geq 1,50$  mm hoặc có vùng tăng hồi âm tách biệt lồi vào phía lòng mạch (Hình 2). [26, 27]



**Hình 1:** Đo bề dày nội trung mạc động mạch cảnh trên siêu âm  
(Nguồn: Choi H-Y. Annals of Clinical Neurophysiology. [25])



**Hình 2:** Mảng xơ vữa động mạch cảnh trên siêu âm  
(Nguồn: Murray C.S.G. et al. Echocardiography, 2018. [26])

## 5. CƠ CHẾ BỆNH SINH XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH CẢNH Ở BỆNH NHÂN BỆNH GAN NHIỄM MỠ LIÊN QUAN CHUYỂN HÓA

Ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ, ngoài triglyceride là thành phần chính trong tế bào gan còn có các thành phần chất béo khác bao gồm cholesterol tự do. Sự thay đổi của chuyển hóa cholesterol tự do ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ có liên quan tăng nguy cơ bệnh tim mạch. [28]

Người ta nhận thấy sự thay đổi khuẩn lạc đường ruột có ảnh hưởng sự hấp thu và đào thải cholesterol tự do, do đó quyết định nồng độ của chất này trong huyết thanh.

Các bất thường của ty thể và sự hoạt hóa bất thường của acyl coenzyme A cholesterol acyl transferase, sự hoạt hóa SREBP-2, thay đổi biểu hiện hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA-R) và giảm phosphoryl hóa HMG-CoA-R gây ra do yếu tố gen, có thể ảnh hưởng đến sự tổng hợp và vận chuyển cholesterol tự do. [29]

Béo phì gây rối loạn chức năng mô mỡ, dẫn đến giảm adiponectin là một nội tiết tố giúp sự nhạy cảm insulin, tăng oxy hóa acid béo tự do, giảm tổng hợp đường và giảm tân tạo mỡ. Sự suy giảm adiponectin làm giảm nhạy cảm

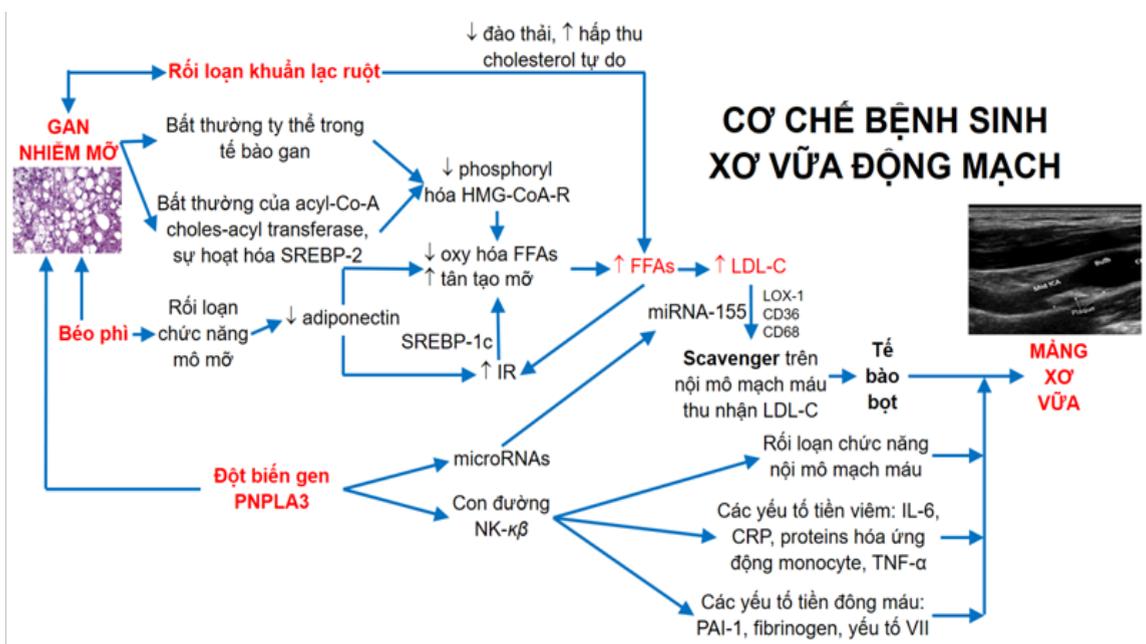
insulin dẫn đến giảm oxy hóa acid béo tự do, tăng tổng hợp đường và tăng tân tạo mỡ. Kết quả là tăng acid béo tự do lưu hành trong máu. [30]

Một số đột biến gen trong gan nhiễm mỡ như PNPLA3 có thể liên quan nguy cơ biến cố tim mạch. PNPLA3 có vai trò điều hòa chuyển hóa thành phần giọt lipid. Nghiên cứu cho thấy người mang đột biến PNPLA3 có thể tăng xơ vữa mạch máu. [31] Các chất viêm liên quan PNPLA3 đóng vai trò quan trọng trong điều hòa viêm và rối loạn chức năng nội mô mạch máu do chuyển hóa thông qua kích hoạt con đường NF- $\kappa$ B. Các microRNAs như microRNA-155 cũng có vai trò “môi” cho sự thu nhận cholesterol thông qua dự biểu hiện thụ thể với đại thực bào scavenger gồm LOX-1, CD36 và CD68. Các yếu tố trên tạo thuận lợi cho sự gắn kết chặt của LDL đã oxy hóa lên thụ thể đại thực bào

scavenger trên nội mô mạch máu hình thành nên các tế bào bọt, khởi đầu của sự hình thành mảng xơ vữa. [32]

Các acid béo tự do trong máu tiếp tục làm tăng sự đề kháng insulin ở mô cơ xương ngoại biên. Sự tăng insulin trong máu khi đến các cơ quan sẽ thúc đẩy tân tạo và tích tụ mỡ thông qua sterol regulatory element - binding protein 1c (SREBP-1c). Trong gan, con đường NF- $\kappa$ B thúc đẩy sự sản xuất các cytokines tiền viêm như IL-6, CPR, monocyte-1 chemotactic proteins và TNF- $\alpha$  dẫn đến tăng tình trạng viêm hệ thống. Các yếu tố tiền đông máu cũng gia tăng như plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), fibrinogen và yếu tố VII. [32]

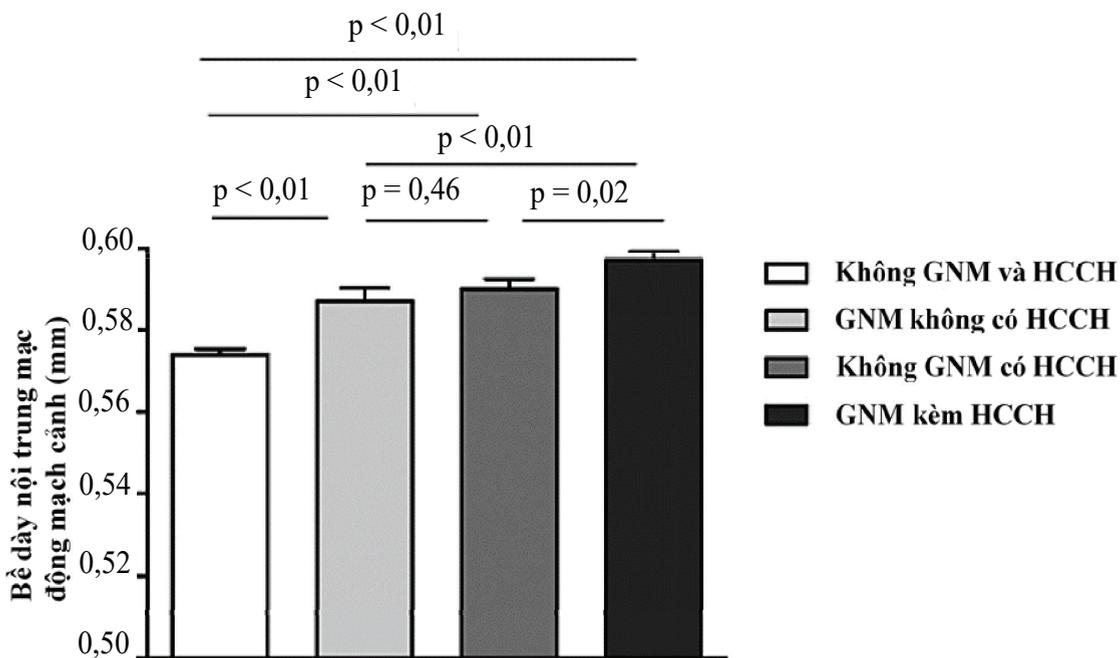
Tất cả các thay đổi trên làm rối loạn nội mô và cứng động mạch, do đó tạo thuận lợi phát triển xơ vữa (Hình 3).



Hình 3: Cơ chế bệnh sinh gan nhiễm mỡ và xơ vữa động mạch (Nguồn: Vũ Quốc Bảo, 2023)

## 6. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA GAN NHIỄM MỠ VỚI BỀ DÀY NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH

Nghiên cứu của Yun Huang và cộng sự công bố năm 2012 trên 8632 người tham gia, cIMT ở người có gan nhiễm mỡ kèm hội chứng chuyển hóa là 0,60 mm, lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh gan nhiễm mỡ không có hội chứng chuyển hóa (0,59 mm, p = 0,01), nhóm có hội chứng chuyển hóa không có gan nhiễm mỡ (0,59 mm, p = 0,02) và nhóm không có cả 2 bất thường trên (0,57 mm, p < 0,01) (Biểu đồ 1). [33]

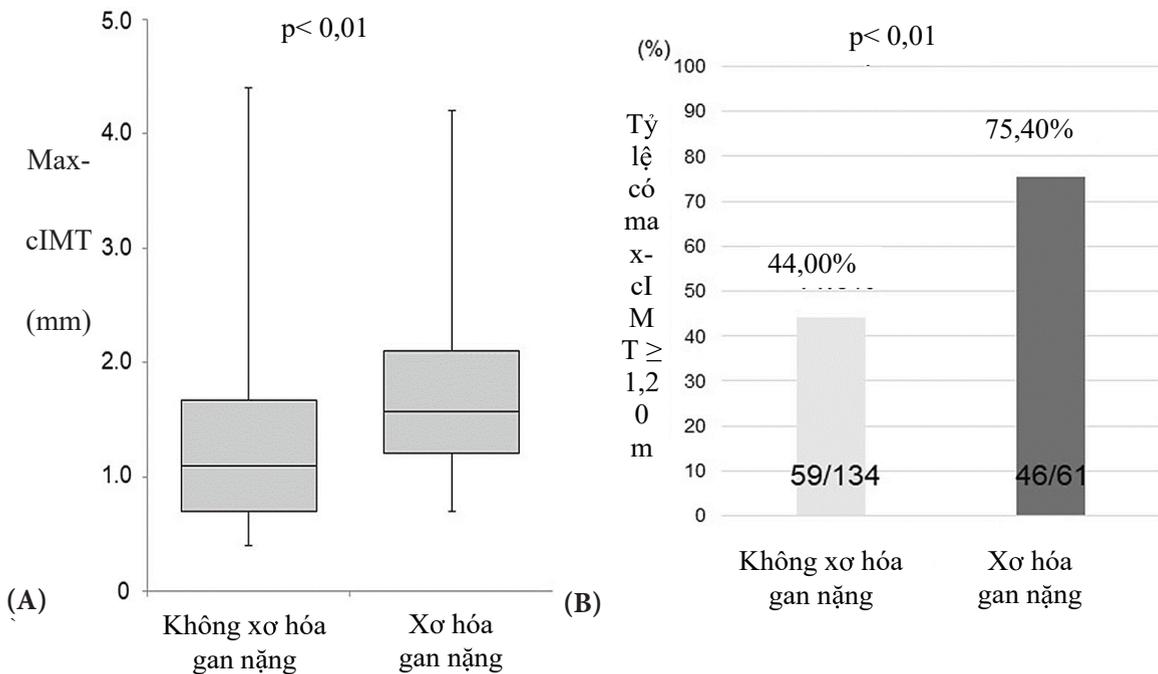


**Biểu đồ 1:** CIMT giữa 4 nhóm bệnh nhân theo tình trạng gan nhiễm mỡ và hội chứng chuyển hóa (Nguồn: Yun Huang et al. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2012.33)

Nghiên cứu của Pais và cộng sự công bố năm 2019 cho thấy gan nhiễm mỡ có tương quan thuận với CIMT, độc lập với các yếu tố gây nhiễu khác. Hệ số hồi quy beta là 0,07 ( $p < 0,01$ ). [34]

Nghiên cứu đoàn hệ của Shanshan Liu và cộng sự công bố năm 2021, trên 5741 người được đưa vào phân tích với trung vị thời gian theo dõi 4,3 năm, nhóm bệnh nhân không có MAFLD ban đầu có tiến triển thành MAFLD và nhóm bệnh nhân có gan nhiễm mỡ suốt thời gian theo dõi tăng nguy cơ có CIMT > 7 mm lần lượt gấp 1,38 lần (KTC 95%: 1,16 - 1,65) và 1,21 lần (KTC 95%: 1,04 - 1,41) so với nhóm chứng không có gan nhiễm mỡ. Mối liên quan này vẫn có ý nghĩa thống kê với OR lần lượt là 1,36 (KTC 95%: 1,13 - 1,62) và 1,18 (KTC 95%: 1,00 - 1,38), sau khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể, thói quen hút thuốc lá, tiêu thụ chất cồn, tiền căn bệnh tim mạch, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu, tiền căn đái tháo đường gia đình. [35]

Nghiên cứu của Taeang Arai và cộng sự ở Nhật công bố năm 2021 trên 195 ca xác định gan nhiễm mỡ bằng giải phẫu bệnh. Bệnh nhân được siêu âm động mạch cảnh để đo CIMT 2 bên và ghi nhận CIMT lớn nhất (max-CIMT). Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có xơ hóa gan nặng làm tăng CIMT lớn nhất cũng như tăng tỷ lệ có CIMT  $\geq 1,20$ mm có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có xơ hóa gan nặng (Biểu đồ 2). [36]



**Biểu đồ 2:** Liên quan giữa cIMT và xơ hóa gan ở bệnh nhân có gan nhiễm mỡ.

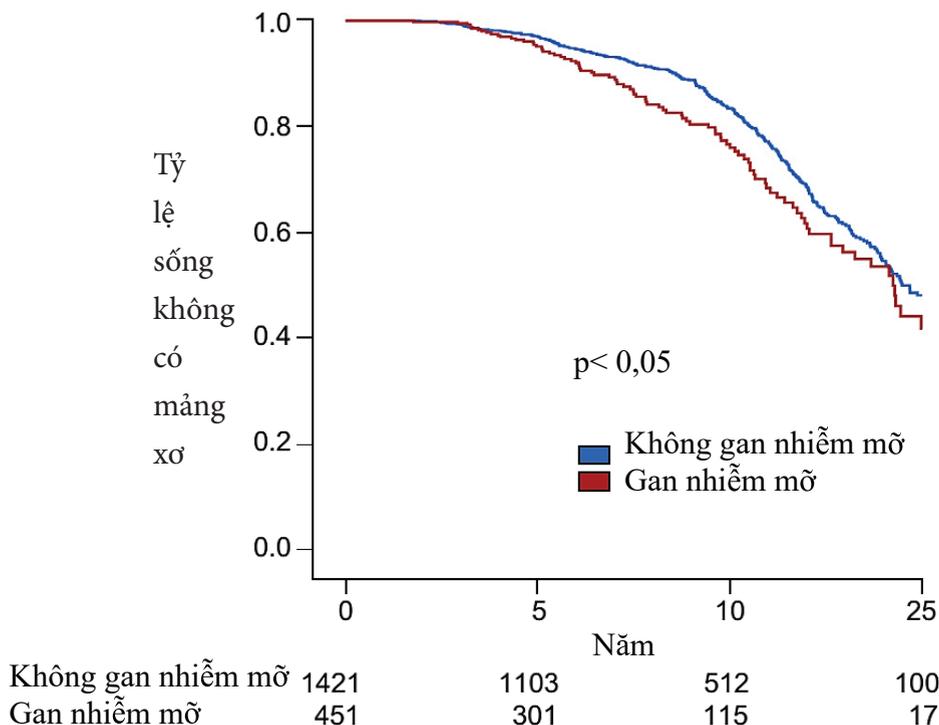
(A) Max-cIMT; (B) Tỷ lệ max-cIMT  $\geq 1,20$  mm

(Nguồn: Taean Arai et al. Scientific Reports, 2021. [36])

Nghiên cứu của Rieko Bessho và cộng sự công bố năm 2022 trên 890 bệnh nhân gan nhiễm mỡ, tỷ lệ bệnh nhân gan nhiễm mỡ có bề dày nội trung mạc động mạch cảnh  $\geq 1,10$  mm là 31,80%, cao hơn nhóm chứng (19,70%) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Sau khi hiệu chỉnh với tuổi, giới tính, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, độ lọc cầu thận, tiền căn hút thuốc lá, tập thể dục, nhóm nghiên cứu ghi nhận cả hai cách phân nhóm là gan nhiễm mỡ không do rượu và gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa cũng đều có tăng nguy cơ dày nội trung mạc động mạch cảnh  $\geq 1,10$  mm với mức OR lần lượt là 2,00 (KTC 95%: 1,41 - 2,84) và 1,82 (KTC 95%: 1,29 - 2,58) so với nhóm chứng. Khi phân tích dưới nhóm có hay không có đái tháo đường, nhóm nghiên cứu ghi nhận nhóm BGNMLQCH có và không có đái tháo đường đều tăng nguy cơ dày nội trung mạc động mạch cảnh  $\geq 1,10$  mm với mức OR lần lượt là 2,23 (KTC 95%: 1,29 - 3,87) và 1,70 (KTC 95%: 1,16 - 2,50) so với nhóm không gan nhiễm mỡ và không đái tháo đường. [6]

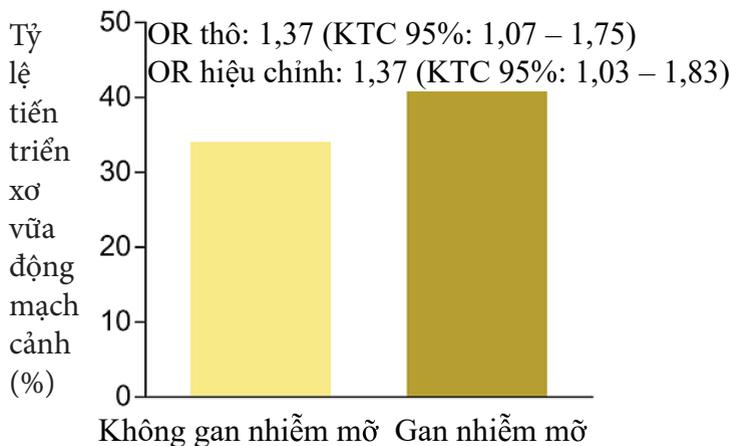
## 7. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA GAN NHIỄM MỠ VÀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH CẢNH

Nghiên cứu ở Pháp của Pais và cộng sự trên 5671 bệnh nhân từ 20 - 75 tuổi, có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch, công bố năm 2016 cho thấy gan nhiễm mỡ làm tăng nguy cơ xuất hiện mảng xơ vữa ĐMC với OR = 1,56 ( $p = 0,03$ ), sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu (Biểu đồ 3). [37]



**Biểu đồ 3:** Ảnh hưởng của gan nhiễm mỡ ban đầu lên sự xuất hiện mảng xơ vữa động mạch cảnh qua thời gian theo dõi (Nguồn: Pais et al. Journal of hepatology, 2016.37)

Nghiên cứu đoàn hệ ở Hàn Quốc theo dõi sự tiến triển mảng xơ vữa động mạch cảnh ở 1120 bệnh nhân đái tháo đường của Lee và cộng sự công bố năm 2020 cho thấy gan nhiễm mỡ có làm tăng nguy cơ tiến triển mảng xơ vữa với OR = 1,37 (p = 0,03) sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu (Biểu đồ 4). Ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ có xơ hóa gan đáng kể, OR = 1,61 (p = 0,048) sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu. [27]



**Biểu đồ 4:** Sự tiến triển của xơ vữa động mạch cảnh theo tình trạng gan nhiễm mỡ (Nguồn: Lee et al. Cardiovascular diabetology, 2020. [27])

Năm 2022, Tang và cộng sự công bố kết quả phân tích gộp với 135.602 bệnh nhân, trong đó có 47.322 ca gan nhiễm mỡ. Mục tiêu của nghiên cứu đánh giá mối liên hệ giữa gan nhiễm mỡ với bề dày nội trung mạc động mạch cảnh, xơ vữa động mạch cảnh và nguy cơ đột quỵ.

Kết quả phân tích cho thấy gan nhiễm mỡ làm tăng bề dày nội trung mạc động mạch cảnh khoảng 0,12 mm (KTC 95%: 0,08 - 0,17 mm) so với nhóm không có gan nhiễm mỡ. Kết quả phân tích cũng cho thấy gan nhiễm mỡ làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh gấp 3,20 lần

(KTC 95%: 2,37 - 4,32) và nguy cơ nhồi máu não gấp 2,05 lần (KTC 95%: 1,05 - 3,98). [21]

## 8. KẾT LUẬN

Gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa là một bệnh lý rất phổ biến. Bệnh được chứng minh qua một số nghiên cứu làm tăng bề dày nội trung mạc và xơ vữa động mạch cảnh, từ đó làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch chính. Cơ chế mối liên quan giữa bệnh gan nhiễm mỡ và xơ vữa động mạch hiện nay chưa rõ. Một số giả thuyết được đề cập gồm rối loạn chức năng ty thể của tế bào mỡ, rối loạn chức năng nội tiết của mô mỡ do béo phì, đề kháng insulin, rối loạn khuẩn lạc ruột dẫn đến tăng tân tạo mỡ, tăng acid béo tự do trong máu, đột biến gen PNPLA3 dẫn đến tăng các chất viêm và rối loạn chức năng nội mô mạch máu. Tất cả các hiện tượng trên làm rối loạn nội mô mạch máu và cứng động mạch, tạo thuận lợi phát triển xơ vữa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siddiqui MS, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease In: Wang TC, Camilleri M, eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 7th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2022:1979-1999.
2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2018;15(1):11-20.
3. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-1586.
4. Li J, Zou B, Yeo YH, 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):389-398.
5. 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.
6. Bessho R, Kashiwagi K, Ikura A, et al. A significant risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease plus diabetes on subclinical atherosclerosis. *PloS one*. 2022;17(5):e0269265.
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 1980;55(7):434-438.
8. Méndez-Sánchez N, Díaz-Orozco LE. International Consensus Recommendations to Replace the Terminology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021;27:e933860-1.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014. e1.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
11. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 Part 1: Definition, risk factors and assessment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(1):70-85.
12. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, 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. Chang Y, Jung H-S, Cho J, et al. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Publishing Group*; 2016.
14. Sherif ZA, Saeed A, Ghavimi S, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and perspectives on US

- minority populations. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1214-1225.
15. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(3):e573-e582.
  16. Tuong TTK, Tran DK, Phu PQT, Hong TND, Chu Dinh T, Chu DT. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: evaluation of hepatic fibrosis and steatosis using fibroscan. *Diagnostics*. 2020;10(3):159.
  17. Vũ Quốc Bảo, Nguyễn Ngọc Tường Vy. Tỷ lệ và một số đặc điểm bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa ở bệnh nhân bị gan nhiễm mỡ tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định. *Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch*. 2022;3(7):118-124.
  18. Nguyễn Quang Quyền. Các động mạch cảnh. vol 1. *Bài Giảng Giải Phẫu Học*. Nhà Xuất Bản Y Học, chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh; 2013:301-318.
  19. Phạm Thắng. Cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch. *Bệnh động mạch chi dưới*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 1999:21-28.
  20. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-325.
  21. Tang ASP, Chan KE, Quek J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2022;28(3):483.
  22. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic role of carotid intima-media thickness for coronary artery disease: a meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020;2020
  23. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012;379(9831):2053-2062.
  24. Giovanni MSS. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration.
  25. Choi H-Y. Carotid duplex ultrasound: Interpretations and clinical applications. *Annals of Clinical Neurophysiology*. 2021;23(2):82-91.
  26. Murray CS, Nahar T, Kalashyan H, Becher H, Nanda NC. Ultrasound assessment of carotid arteries: current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography*. 2018;35(12):2079-2091.
  27. Lee H-H, Cho Y, Choi YJ, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a Korean cohort study. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19(1):1-11.
  28. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, et al. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2021;22(3):755-768.
  29. Marjot T, Moolla A, Cobbold JF, Hodson L, Tomlinson JW. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocrine reviews*. 2020;41(1):66-117.
  30. Liu Q, Yuan B, Lo KA, Patterson HC, Sun Y, Lodish HF. Adiponectin regulates expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(36):14568-14573.
  31. Petta S, Valenti L, Marchesini G, et al. PNPLA3 GG genotype and carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PloS one*. 2013;8(9):e74089.
  32. Valencia-Rodríguez A, Vera-Barajas A, Barranco-Fragoso B, Kúsulas-Delint D, Qi X, Méndez-Sánchez N. New insights into the association between non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(Suppl 8)
  33. Huang Y, Bi Y, Xu M, et al. Nonalcoholic

- fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(9):2321-2326.
34. Pais R, Redheuil A, Cluzel P, Ratzui V, Giral P. Relationship among fatty liver, specific and multiple-site atherosclerosis, and 10-year Framingham score. *Hepatology*. 2019;69(4):1453-1463.
35. Liu S, Wang J, Wu S, et al. The progression and regression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease are associated with the development of subclinical atherosclerosis: A prospective analysis. *Metabolism*. 2021;120:154779.
36. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Liver fibrosis is associated with carotid atherosclerosis in patients with liver biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*. 2021;11(1):15938.
37. Pais R, Giral P, Khan J-F, et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *Journal of hepatology*. 2016;65(1):95-102.