

BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU (NAFLD)

Jill T. Wei Doherty, MD • Anita Wong, MD • Daniel T. Lee, MD, MA

CƠ BẢN

- Là một phổ bệnh gan nhiễm mỡ, từ gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFL), đến viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), đến xơ hóa và xơ gan, không phải do các nguyên nhân khác gây thâm nhiễm mỡ ở gan (như sử dụng rượu)
- Là bệnh gan mạn tính phổ biến nhất tại Hoa Kỳ và các nước công nghiệp hóa khác; liên quan đến tới 90% các trường hợp tăng nhẹ men gan không triệu chứng mà không do rượu, viêm gan virus hay thuốc

MÔ TẢ

- **NAFL (1)**
 - Tình trạng có thể hồi phục, trong đó các không bào lớn chứa triglyceride tích tụ trong tế bào gan
 - Sinh thiết gan: lắng đọng mỡ trong tế bào nhưng không có tổn thương tế bào gan (không phồng to tế bào gan, không hoại tử, không xơ hóa)
 - ALT và AST bình thường hoặc <3–4 lần giới hạn trên bình thường (ULN)
 - Nguy cơ tiến triển thành xơ gan hoặc suy gan là tối thiểu
 - Đồng nghĩa: nhiễm mỡ gan (steatosis)
- **NASH: dạng tiến triển của NAFL (1)**
 - Sinh thiết gan: lắng đọng mỡ trong tế bào kèm tổn thương tế bào gan (phồng to tế bào, viêm cấp/mạn, ± xơ hóa); có thể không phân biệt được về mặt mô học với viêm gan nhiễm mỡ do rượu
 - ALT và AST tăng, thường <3–4 lần ULN
 - 30% bệnh nhân NASH có thể tiến triển thành xơ hóa trong vòng 5 năm và có thể tiến triển thành xơ gan, suy gan, và hiếm khi ung thư biểu mô tế bào gan
- **Xơ gan do NASH**
 - Có xơ gan kèm bằng chứng mô học hiện tại hoặc trước đây của nhiễm mỡ gan hoặc viêm gan nhiễm mỡ

DỊCH TỄ HỌC

- Là bệnh gan mạn tính phổ biến nhất ở các nước phương Tây công nghiệp hóa
- Được dự đoán sẽ trở thành chỉ định ghép gan phổ biến nhất vào năm 2030 (2)
- Độ tuổi thường gặp: 40–50 tuổi; có thể xảy ra ở trẻ em
- Giới tính thường gặp: nam = nữ

Tỷ lệ mắc mới

Ước tính dao động rộng, từ 31–86 ca NAFLD/10.000 người-năm đến 29/100.000 người-năm (1)

Tỷ lệ hiện mắc

- Ước tính tại Hoa Kỳ: 10–40%
- Có mặt ở 58–74% người béo phì (BMI ≥ 30); 90% người béo phì bệnh lý (BMI ≥ 40); 69–87% người đái tháo đường típ 2; 50% người rối loạn lipid máu (1)

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

Cơ chế chính được cho là kháng insulin, dẫn đến tăng ly giải mỡ, tăng tổng hợp triglyceride, và tăng hấp thu acid béo tại gan. Do đó, hiện có xu hướng quốc tế đổi tên bệnh này thành bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD).

- **NAFL:** tích tụ triglyceride quá mức tại gan và giảm khả năng loại bỏ acid béo
- **NASH:** thuyết "nhiều đòn tấn công" (kháng insulin, hormone mô mỡ, tổn thương do stress oxy hóa, yếu tố di truyền) gây viêm và tác động lên tế bào nhu mô gan dẫn đến viêm gan nhiễm mỡ (3)

Di truyền học

- Phần lớn chưa rõ: có sự tập trung trong gia đình và tăng tính di truyền
- NAFL: có nhiều người thân bậc một bị xơ gan hơn so với nhóm chứng
- NASH: 18% có người thân bậc một mắc bệnh (1)

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Béo phì (BMI > 30), béo bụng (vòng eo > 102 cm ở nam hoặc > 88 cm ở nữ), tăng huyết áp, tăng triglyceride và giảm HDL, hội chứng chuyển hóa
- Đái tháo đường típ 2, bệnh tim mạch, bệnh thận mạn
- Suy dinh dưỡng protein-năng lượng; nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn (TPN) > 6 tuần
- Sụt cân nặng nghiêm trọng (nhịn đói, phẫu thuật giảm cân)
- Phơi nhiễm dung môi hữu cơ (ví dụ: hydrocarbon clo hóa, toluene); vinyl chloride; hypoglycin A
- Gen bệnh nhiễm sắc tố sắt mô (hemochromatosis)/các bệnh khác gây tăng dự trữ sắt
- Hút thuốc
- Thuốc: tetracycline, glucocorticoid, tamoxifen, methotrexate, amiodarone, thuốc kháng retrovirus điều trị HIV, valproic acid, fialuridine, nhiều phác đồ hóa trị, các thuốc tương tự nucleoside
- Tiền sử cắt túi mật
- Tuổi càng cao càng liên quan đến tăng tỷ lệ mắc, mức độ nặng, xơ hóa tiến triển và tử vong

Lưu ý trong thai kỳ

Gan nhiễm mỡ cấp trong thai kỳ: biến chứng hiếm nhưng nghiêm trọng ở tam cá nguyệt thứ 3

- 50% các trường hợp liên quan đến tiền sản giật

Lưu ý ở trẻ em

- **NAFLD ở trẻ em**
 - Tỷ lệ mắc NAFLD ở trẻ em ngày càng tăng, song song với sự gia tăng béo phì ở trẻ, với tỷ lệ hiện mắc 9,6% (1)
 - Vitamin E có thể có lợi
- Hội chứng Reye: hội chứng gan nhiễm mỡ kèm bệnh não, thường xảy ra sau bệnh do virus

PHÒNG NGỪA CHUNG

- Tránh uống rượu quá mức: ≤ 2 đơn vị/ngày (nam), ≤ 1 đơn vị/ngày (nữ)
- Duy trì BMI phù hợp
- Phòng ngừa và kiểm soát tối ưu đái tháo đường
- Tránh các thuốc gây độc gan
- Tiêm vắc-xin viêm gan A và B nếu chưa có miễn dịch
- Tiêm vắc-xin phế cầu và cúm hàng năm

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

Béo bụng; tăng huyết áp; đái tháo đường típ 2; kháng insulin; tăng lipid máu; tiền sản giật trong thai kỳ; bệnh tim mạch và rối loạn nhịp; suy giáp; suy sinh dục; ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA) (1)

CHẨN ĐOÁN

- Không khuyến cáo sàng lọc thường quy do thiếu thuốc điều trị hiệu quả và lợi ích lâu dài của việc sàng lọc chưa rõ ràng (2)
- Cân nhắc NAFLD ở bệnh nhân tăng men gan không triệu chứng (1)[A]
- NAFLD không có đặc điểm bệnh sử/xét nghiệm đặc trưng để phân biệt với các bệnh gan mạn tính khác
- Nghi ngờ cao hơn khi có yếu tố nguy cơ như hội chứng chuyển hóa hoặc béo phì
- Có thể biểu hiện dưới dạng xơ gan không rõ nguyên nhân
- Các dấu ấn sinh học không xâm lấn để đánh giá nhiễm mỡ/xơ hóa chưa đủ tin cậy
- Sinh thiết gan là xét nghiệm chẩn đoán xác định nhưng chỉ nên cân nhắc nếu kết quả sẽ thay đổi hướng xử trí

Bệnh sử

- Thường không triệu chứng
- Có thể mệt mỏi và/hoặc đầy bụng
- Đau mơ hồ vùng hạ sườn phải
- Tiền sử dùng thuốc, uống rượu, tiền sử gia đình

Khám thực thể

Thường không triệu chứng, nhưng có thể có các dấu hiệu sau:

- Đau khi ấn vùng gan

- Gan to từ nhẹ đến rõ
- Lách to
- Trong các trường hợp nặng: các dấu hiệu da của bệnh gan mạn hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa (ví dụ: ban đỏ lòng bàn tay, sao mạch, cổ trướng); vàng da

Chẩn đoán phân biệt

- Viêm gan virus
- Bệnh gan do rượu
- Viêm gan do thuốc hoặc độc chất
- Viêm gan tự miễn
- Bệnh celiac
- Bệnh cơ, nếu có thể có nguyên nhân tăng men không phải từ gan
- Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô
- Bệnh Wilson
- Loạn dưỡng mỡ (lipodystrophy)

Xét nghiệm chẩn đoán & phân giải

Chẩn đoán NAFLD (2) cần có:

- Bằng chứng nhiễm mỡ gan qua hình ảnh học hoặc mô học
- Không có tiền sử uống rượu đáng kể
- Không có nguyên nhân cạnh tranh khác giải thích nhiễm mỡ gan
- Không có nguyên nhân đồng mắc khác giải thích bệnh gan mạn tính

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, hình ảnh học)

- ALT và AST có thể tăng
 - Không do rượu, thường $AST/ALT < 1$
 - Nếu do rượu, thường $AST/ALT \geq 2$
 - Bất thường men gan có thể không đặc hiệu hoặc bình thường ngay cả khi xơ gan tiến triển (1),(3)
 - Mức độ tăng men KHÔNG tương quan với mức độ xơ hóa (1)
- Ferritin tăng (gấp 1,5 lần bình thường)
- Phosphatase kiềm, bilirubin toàn phần/trực tiếp tăng
- Bất thường lipid: cholesterol toàn phần tăng, LDL tăng, triglyceride tăng, HDL giảm
- Nếu có xơ gan: albumin huyết thanh giảm, PT tăng, giảm tiểu cầu
- Xét nghiệm huyết thanh để loại trừ các nguyên nhân bệnh gan khác: celiac, $\alpha 1$ -antitrypsin, sắt, đồng, huyết thanh học viêm gan, kháng thể kháng cơ trơn, ANA, gammaglobulin huyết thanh (1)[B]
- Siêu âm (US) là hình ảnh học đầu tay: gan nhiễm mỡ có hình ảnh tăng âm (1)[B]

Xét nghiệm theo dõi & các cân nhắc đặc biệt

Các phương thức khác có thể giúp định lượng xơ hóa không xâm lấn bằng cách ước tính độ cứng của gan, nhưng không có phương thức nào phân biệt chính xác nhiễm mỡ đơn thuần với viêm gan nhiễm mỡ (1)

- Công cụ hỗ trợ quyết định lâm sàng: điểm xơ hóa NAFLD, chỉ số FIB-4, điểm APRI (2)
- Dấu ấn sinh học huyết thanh: bảng xơ hóa gan tăng cường, FibroTest, HepaScore
- Hình ảnh học: đàn hồi ký thoáng qua có kiểm soát rung (VCTE) hay FibroScan, xung lực bức xạ âm học (ARFI), đàn hồi ký cộng hưởng từ (MRE) (4)[B]

Thủ thuật chẩn đoán/khác

Sinh thiết gan: tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán và tiên lượng—cần có khả năng thay đổi hướng xử trí trước khi sinh thiết (1)[B]

Phiên giải xét nghiệm

- Điểm hoạt động NAFLD (NAS): dùng để phân độ chẩn đoán, dựa trên ba đặc điểm mô học: nhiễm mỡ (0–3), viêm (0–3), và phồng to tế bào gan (0–2), tổng điểm từ 0–8. NASH rất có khả năng khi điểm ≥ 5 (3)
- Thang phân giai đoạn hoạt động nhiễm mỡ - xơ hóa: thang đánh giá (0–4) dựa trên mức độ xơ hóa (1),(3)

ĐIỀU TRỊ

Nhấn mạnh vào việc quản lý sớm các yếu tố nguy cơ chuyển hóa, vì NAFLD liên quan đến tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch

Biện pháp chung

- Giảm cân đối với người thừa cân hoặc béo phì là liệu pháp duy nhất có bằng chứng tốt về lợi ích và độ an toàn. Nhắm mục tiêu giảm cân bền vững (5–10% trọng lượng cơ thể) (1)
- Tập thể dục hiếu khí 3–5 lần/tuần, mỗi lần 20–45 phút kết hợp giảm lượng calo/điều chỉnh chế độ ăn (1)[B]
- Kiểm soát chặt chẽ đường huyết (1)
- Điều trị hội chứng chuyển hóa—tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và béo phì (1)
- Tránh hoặc hạn chế uống rượu
- Tránh các thuốc gây độc gan (1)[B]

Thuốc

- Hiện chưa có thuốc nào được chứng minh hiệu quả rõ rệt để điều trị NAFL hoặc NASH (1)
- Một số thuốc hứa hẹn bao gồm:
 - Thiazolidinedione (pioglitazone): cải thiện mô học gan, chỉ dùng khi NASH đã được xác nhận qua sinh thiết (1)[B], có thể dùng ở bệnh nhân có hoặc không có đái tháo đường típ 2

- Vitamin E 400–800 IU/ngày: có lo ngại về an toàn lâu dài ở liều cao; chỉ dùng khi NASH đã được xác nhận qua sinh thiết và ở người không đái tháo đường (1)[C]
- Chất đồng vận thụ thể GLP-1 (exenatide và liraglutide): các nghiên cứu ban đầu cho thấy có lợi ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và NASH (2)
- Pentoxifylline
- Các thuốc có lợi ích không rõ ràng (+/-):
 - Metformin
 - Acid ursodeoxycholic
 - Statin
 - Probiotic
 - Acid obeticholic (dẫn xuất acid mật)
 - Acid béo omega-3
 - Aspirin
 - Caffeine/cà phê

Chỉ định chuyển tuyến

Chuyển đến chuyên khoa gan mật nếu AST/ALT tăng dai dẳng, xơ hóa tiến triển (giai đoạn F3 trở lên) trên hình ảnh gan, hoặc xơ hóa trên sinh thiết gan (1)[A]

Phẫu thuật/Thủ thuật khác

- Phẫu thuật giảm béo: NAFLD không phải là chống chỉ định ở bệnh nhân béo phì đủ điều kiện. Còn thiếu dữ liệu để đánh giá dứt khoát lợi ích và tác hại của phẫu thuật trong điều trị bệnh nhân NASH (1)[B]
- Ghép gan: NAFLD là nguyên nhân phổ biến thứ hai cần ghép gan; tuy nhiên, NAFLD sẽ tái phát ở gan ghép trong 80–100% trường hợp

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

Khuyến nghị theo dõi

- Theo dõi xét nghiệm chức năng gan (LFT) hàng năm (1)
- Theo dõi bằng US hoặc CT để đánh giá tiến triển bệnh mỗi 2–3 năm, hoặc sớm hơn nếu tăng các yếu tố nguy cơ chuyển hóa
- Không khuyến cáo sinh thiết gan thường quy, nhưng có thể lặp lại sau 5 năm kể từ sinh thiết ban đầu nếu nghi ngờ xơ hóa tiến triển (1)
- Phân giai đoạn xơ hóa gan là yếu tố dự đoán mạnh nhất về tử vong ở bệnh nhân NAFLD đã xác nhận mô học (2)
- Sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân NAFLD không xơ gan vẫn chưa được xác định rõ (2)

Chế độ ăn

Ít chất béo bão hòa và chất béo chuyển hóa; ít carbohydrate đơn giản; tránh uống rượu quá mức (tác dụng bảo vệ hay gây hại của việc uống rượu nhẹ/vừa phải vẫn chưa rõ ràng)

Giáo dục bệnh nhân

Tư vấn kỹ lưỡng về thay đổi lối sống bền vững trong dinh dưỡng, tập luyện và sử dụng rượu

Tiền lượng

Trong phổ bệnh NAFLD, chỉ NASH được chứng minh là có tính tiến triển, có thể dẫn đến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đường mật, và/hoặc suy gan

- Xơ gan phát triển ở tới 20% bệnh nhân. Tới 42% bệnh nhân phát triển ung thư biểu mô tế bào gan mà không có xơ gan (3)
- Ghép gan có hiệu quả, nhưng NASH thường tái phát sau ghép do các yếu tố nguy cơ vẫn tồn tại

Biến chứng

Bệnh tiến triển có thể dẫn đến xơ gan mất bù và tăng áp lực tĩnh mạch cửa với các biến chứng như cổ trướng, bệnh não gan, xuất huyết do giãn tĩnh mạch, và hội chứng gan-thận hoặc gan-phổi

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. Chẩn đoán và quản lý bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu: hướng dẫn thực hành từ Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357.
2. Ando Y, Jou JH. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và các cập nhật hướng dẫn gần đây. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23–38.
3. Borrelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, et al. Vai trò của hệ vi sinh đường ruột và stress oxy hóa trong tiến triển từ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đến ung thư biểu mô tế bào gan: các phương pháp điều trị hiện tại và đổi mới. *Redox Biol*. 2018;15:467–479.
4. Miele L, Zocco MA, Pizzolante F, et al. Sử dụng các kỹ thuật hình ảnh học để đánh giá không xâm lấn trong chẩn đoán và phân giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. *Metabolism*. 2020;112:154355.

ĐỌC THÊM

- Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu: gánh nặng ngày càng tăng, hậu quả bất lợi và các mối liên quan. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):76–86.
- Oseini AM, Sanyal AJ. Các liệu pháp điều trị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH). *Liver Int*. 2017;37(Suppl 1):97–103.
- Spengler EK, Loomba R. Khuyến nghị về chẩn đoán, chuyển tuyến sinh thiết gan, và điều trị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1233–1246.

XEM THÊM

Rối loạn sử dụng rượu (AUD); Xơ gan; Đái tháo đường típ 2; Hội chứng chuyển hóa

MÃ BỆNH

ICD10

K76.0 Gan nhiễm mỡ (thay đổi), không phân loại nơi khác

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN NHỚ

- NAFLD là nguyên nhân chính gây bệnh gan và đang gia tăng hàng năm cùng với tỷ lệ thừa cân, béo phì ngày càng tăng
- Phổ bệnh trải dài từ NAFL đến NASH, xơ hóa tiến triển, và xơ gan
- NAFLD là bệnh gan mạn tính phổ biến nhất ở trẻ em; có sự gia tăng song song giữa béo phì ở trẻ em và NAFLD
- Thay đổi lối sống kết hợp giảm cân có mục tiêu là nền tảng của điều trị NAFLD