CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ BỆNH GAN NHIỄM MỠ LIÊN QUAN ĐẾN CHUYỂN HÓA (MASLD)

Ths.BS Lê Thị Lan

Khoa Bệnh nhiệt đới

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Practice Guideline > Obes Facts. 2024;17(4):374-444. doi: 10.1159/000539371. Epub 2024 Jun 7.

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)

European Association for the Study of the Liver (EASL);
European Association for the Study of Diabetes (EASD);
European Association for the Study of Obesity (EASO); Frank Tacke [1], Paul Horn [2], Vincent Wai-Sun Wong [3], Vlad Ratziu [3], Elisabetta Bugianesi [3], Sven Francque [3], Luca Valenti [4],

FULL TEXT LINKS

Karger Final Version

FREE Full text PMC

ACTIONS

Cite

Collections

> Gastroenterology. 2025 Apr 11:S0016-5085(25)00632-8. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.044. Online ahead of print.

FULL TEXT LINKS

ELSEVIER OPEN ACCESS

Global Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis

Zobair M Younossi [1], Shira Zelber-Sagi [2], Jeffrey V Lazarus [3], Vincent Wai-Sun Wong [4], Yusuf Yilmaz [5], Ajay Duseja [6], Yuichiro Eguchi [7], Laurent Castera [8], Mário Guimarães Pessoa [9], Claudia Pinto Oliveira [9], Mohamed El-Kassas [10], Emmanuel Tsochatzis [11], Jian-Gao Fan [12],

ACTIONS

Cite

Collections

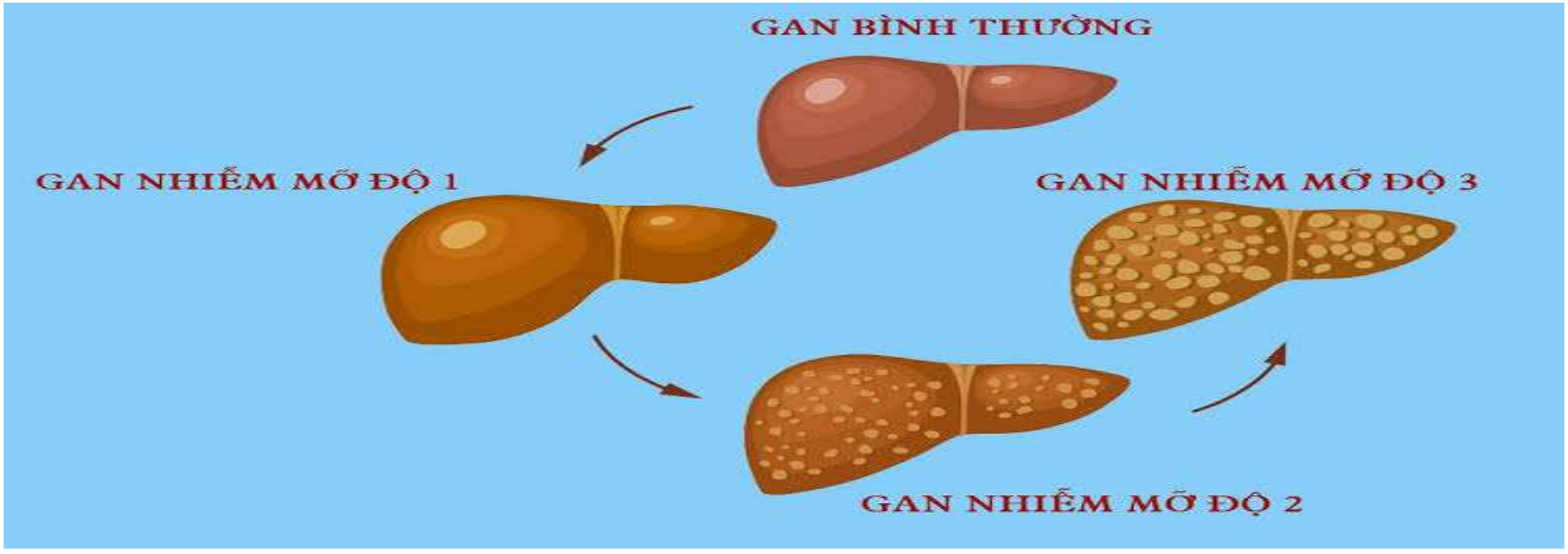
KHÁI NIỆM GAN NHIỄM MỠ

Gan nhiễm mỡ khi lượng mỡ trong gan > 5% khối lượng gan

Mỡ trong gan là triglyceride

Gan bình thường: không phát hiện nhiễm mỡ bằng xét nghiệm hay siêu âm

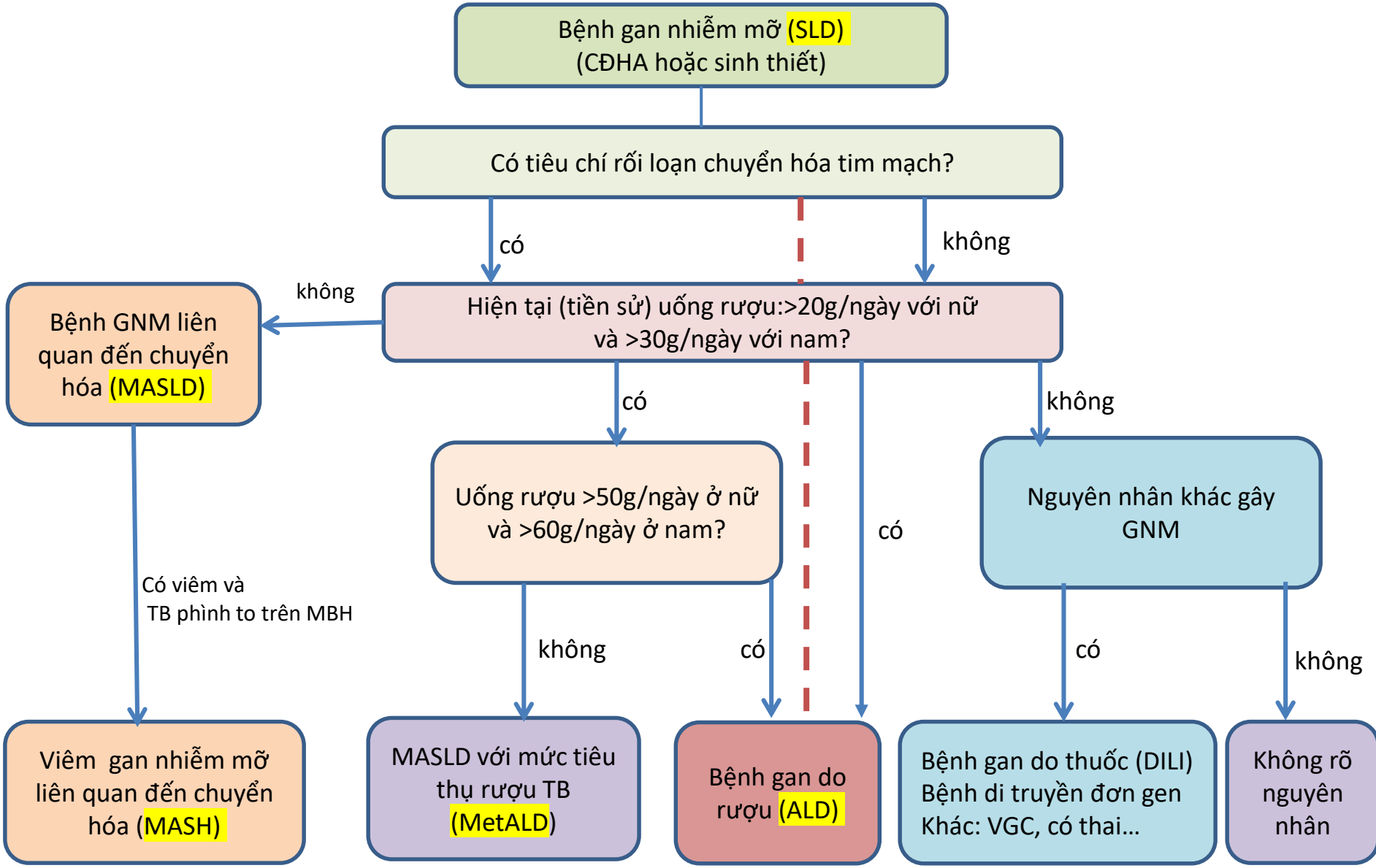
MASLD đại diện cho biểu hiện tại gan của tình trạng rối loạn chuyển hóa của nhiều cơ quan, rất đa dạng về nguyên nhân, biểu hiện lâm sàng, diễn tiến và kết cục



NAFLD VÀ MASLD

- Thuật ngữ NAFLD (Non alcoholic fatty liver disease) không mô tả được mối liên quan với yếu tố chuyển hóa và khó áp dụng trên lâm sàng, chẩn đoán loại trừ
- MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) là thuật ngữ mới, tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng, đơn giản, dễ áp dụng trên thực hành lâm sàng
- MASLD giúp nhận diện tốt hơn nguy cơ xơ hóa gan tiến triển, CVD, CKD khi so sánh với NAFLD
- Nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân của BN MASLD cao hơn so với NAFLD

PHÂN LOẠI BỆNH GAN NHIỄM MỠ



YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH CỦA MASLD

- Béo phì (BMI ≥ 25 kg/m2, ≥ 23 kg/m2 đối với người Châu Á)
- Béo bụng trung tâm (Chu vi vòng eo (nam/nữ) ≥ 90/80 cm ở người châu Á).
- Rối loạn chuyển hóa lipid máu

✓ Triglycerides huyết tương ≥ 1,7 mmol/l

✓ HDL-cholesterol huyết tương < 1 mmol/L đối với nam và < 1,3 mmol/L đối với nữ

✓ Đang điều trị thuốc

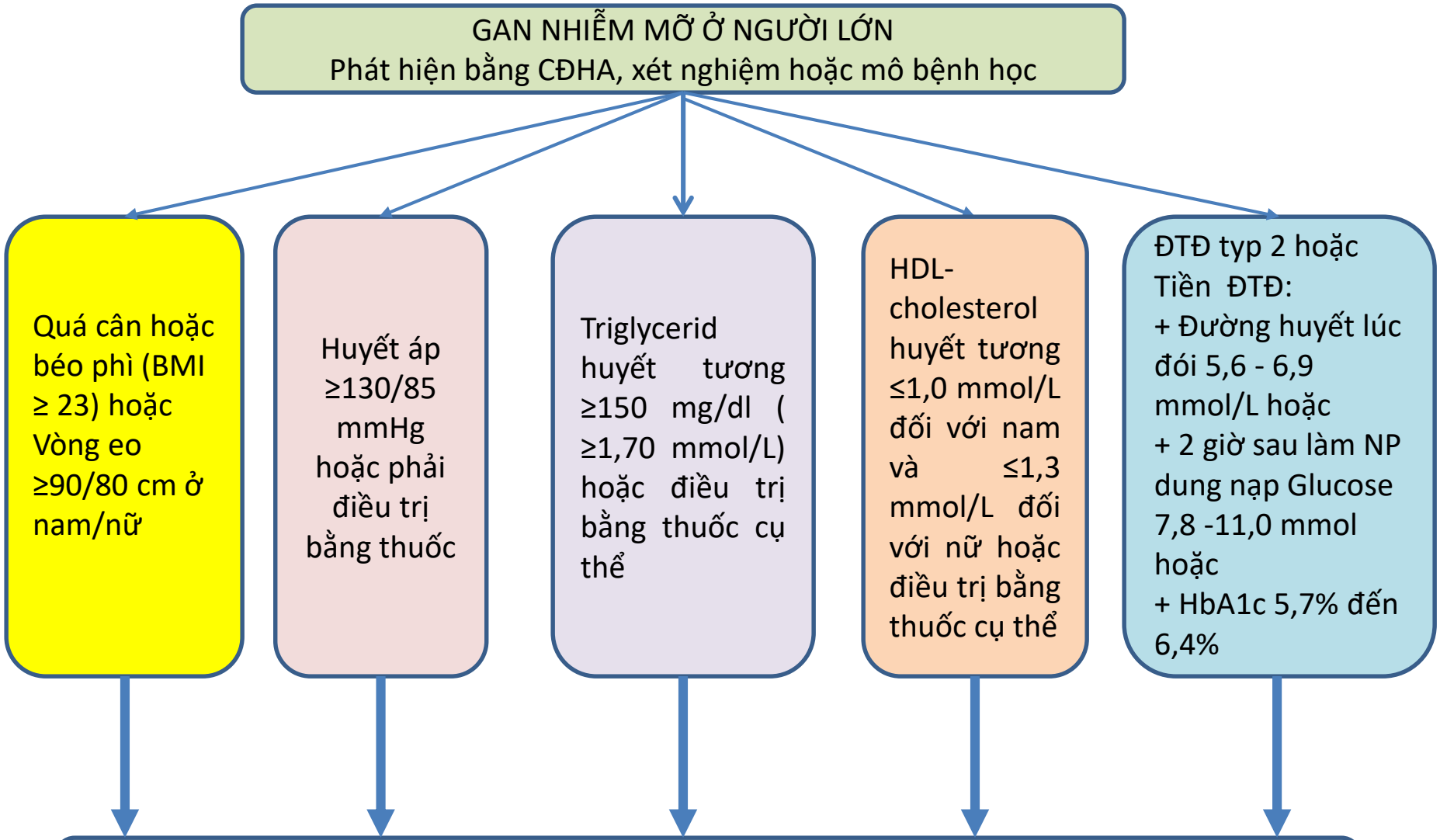
- Huyết áp ≥ 130/85 mmHg hoặc đang dùng thuốc hạ áp.
- Tiền Đái tháo đường, ĐTĐ type 2, đang điều trị ĐTĐ type 2

ĐỊNH NGHĨA MASLD

MASLD được định nghĩa là:

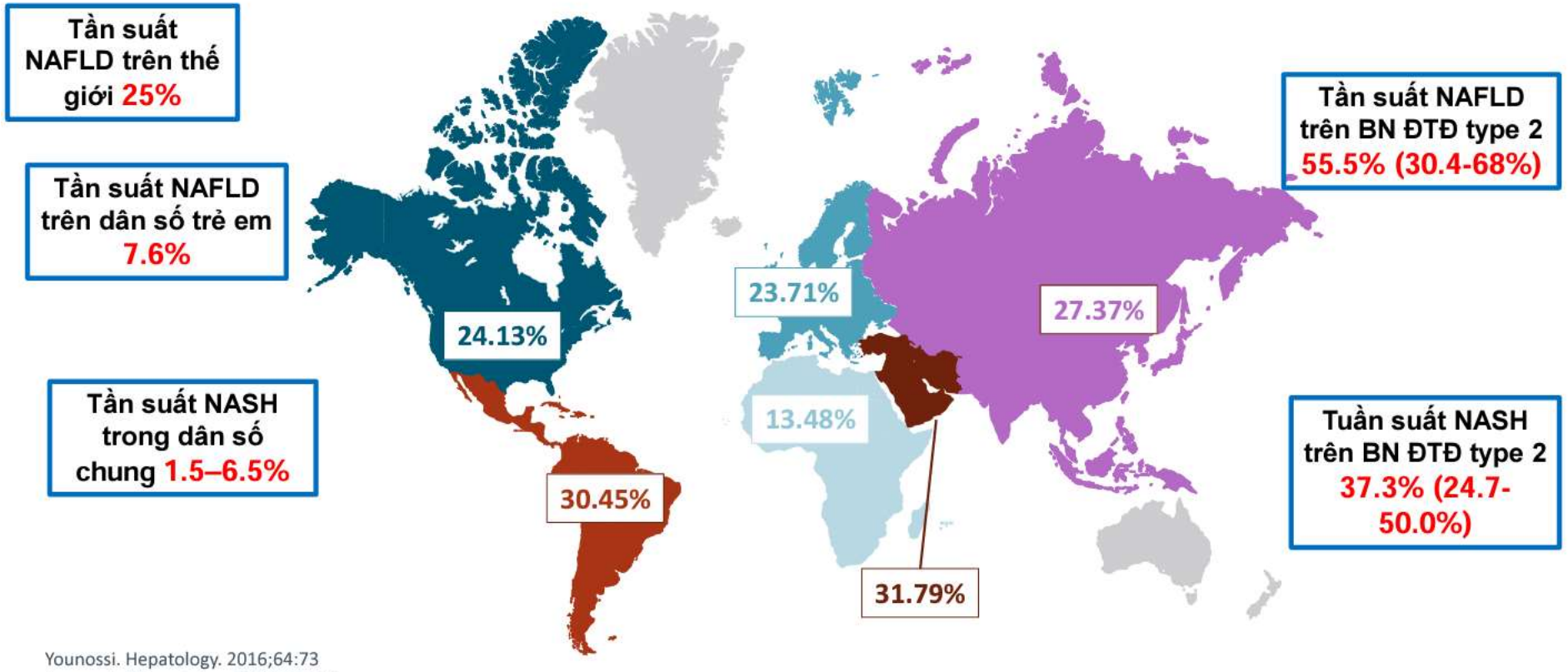
- Sự hiện diện của gan nhiễm mỡ
- Kết hợp với ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch - chuyển hóa
- Và không có nguyên nhân rõ ràng nào khác

CHẨN ĐOÁN


GAN NHIỄM MỠ Ở NGƯỜI LỚN
Phát hiện bằng CĐHA, xét nghiệm hoặc mô bệnh học
Quá cân hoặc béo phì (BMI ≥ 23) hoặc Vòng eo ≥90/80 cm ở nam/nữ
Huyết áp ≥130/85 mmHg hoặc phải điều trị bằng thuốc
Triglycerid huyết tương ≥150 mg/dl (≥1,70 mmol/L) hoặc điều trị bằng thuốc cụ thể
HDL-cholesterol huyết tương ≤1,0 mmol/L đối với nam và ≤1,3 mmol/L đối với nữ hoặc điều trị bằng thuốc cụ thể
ĐTĐ typ 2 hoặc Tiền ĐTĐ:
+ Đường huyết lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/L hoặc
+ 2 giờ sau làm NP dung nạp Glucose 7,8 -11,0 mmol hoặc
+ HbA1c 5,7% đến 6,4%
MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
(Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến chuyển hóa)

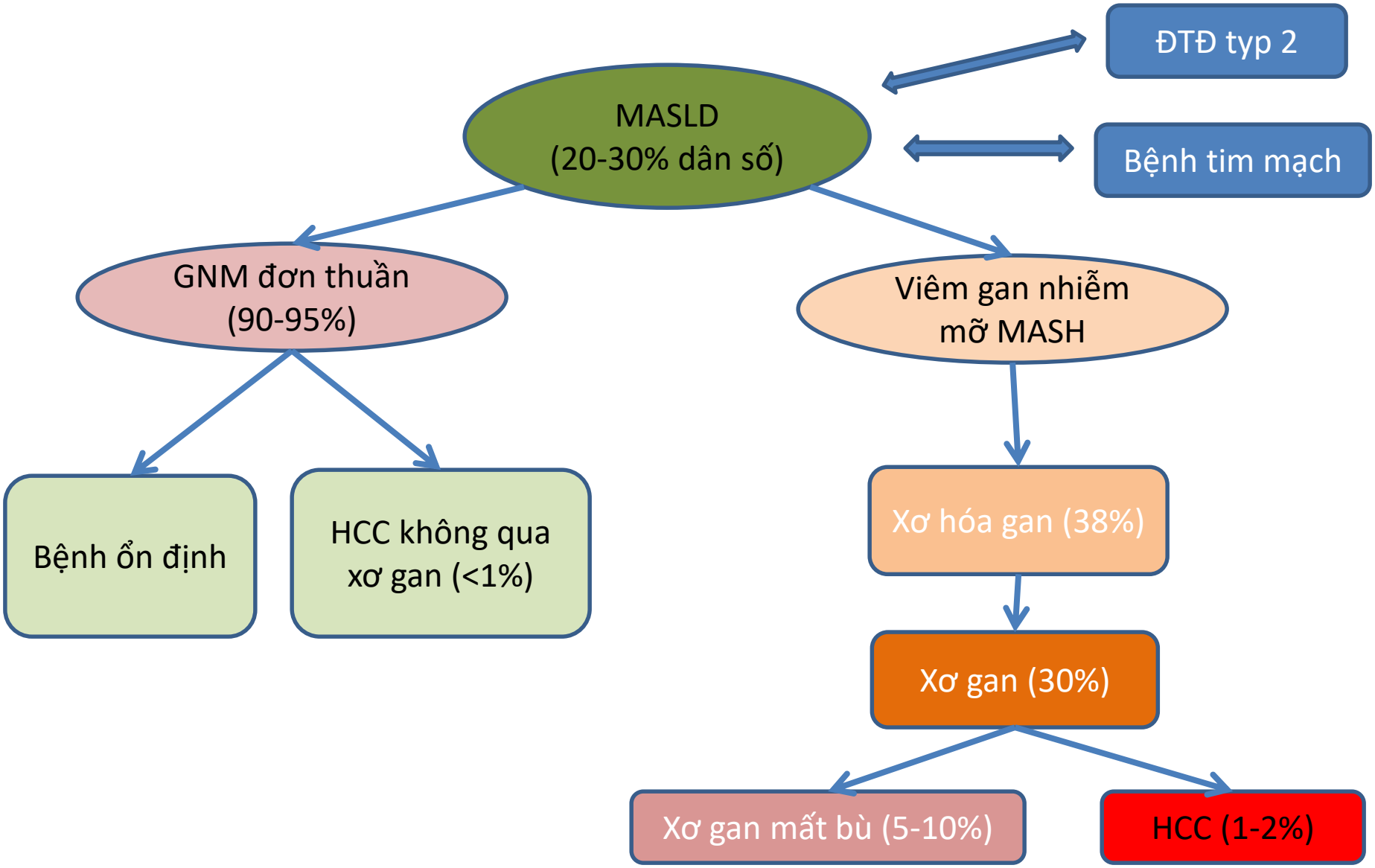
TẦN SUẤT MASLD

- ✓ Thế giới: khoảng 38%
- ✓ Châu Á: 25%: Hồng Kông 42%, Indonesia gần 50% Nhật Bản 22% Nam Triều Tiên 32%
- ✓ VN: chưa có số liệu thống kê



Younossi. Hepatology. 2016;64:73
Younossi. J Hepatology. 2019;71:793

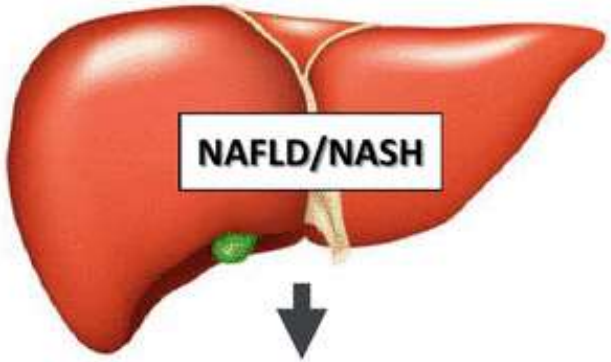
DIỄN TIẾN MASLD



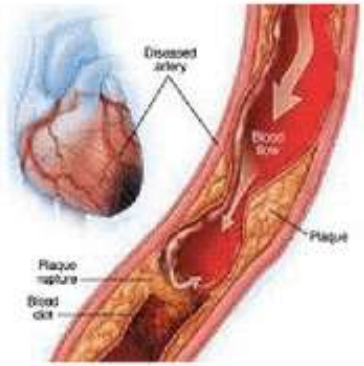
BIẾN CHỨNG TẠI GAN

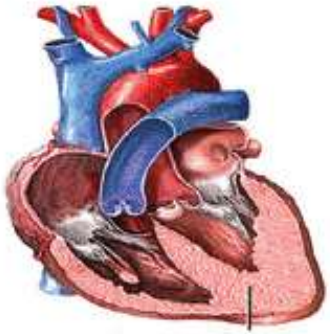
- Viêm gan (MASH)
- Xơ hóa nặng
- Xơ gan mất bù
- Ung thư biểu mô tế bào gan mà không qua xơ gan
- Là nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan, ung thư gan, cần ghép gan ở các nước châu Âu

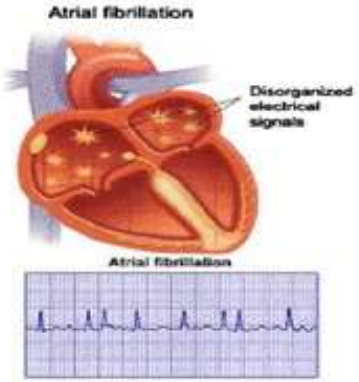
BIẾN CHỨNG NGOÀI GAN



NAFLD-related cardiac complications



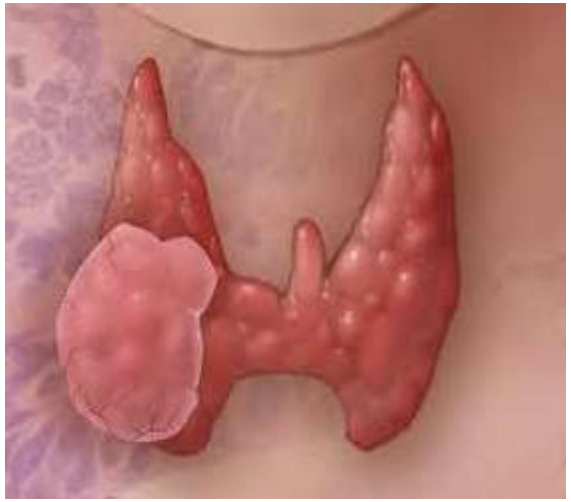


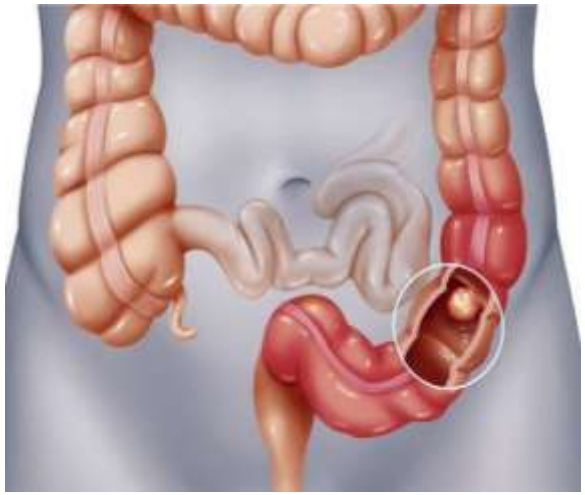


	Cardiac Dysfunction Cardiac Hypertrophy	Aortic-Valve Sclerosis	Atrial Fibrillation
Coronary Heart Disease	Heart Failure	Mitral Annulus Calcification	QTc Prolongation

BIẾN CHỨNG NGOÀI GAN

- Bệnh thận mạn tính
- Các bệnh ung thư ngoài gan
- Đái tháo đường Type 2 và rối loạn chuyển hóa khác
- Hội chứng ngưng thở khi ngủ
- Rối loạn nội tiết tố:Suy sinh dục, thiếu hụt hormone tăng trưởng (GH), hội chứng buồng trứng đa nang





BIẾN CHỨNG NGOÀI GAN

Khuyến cáo:

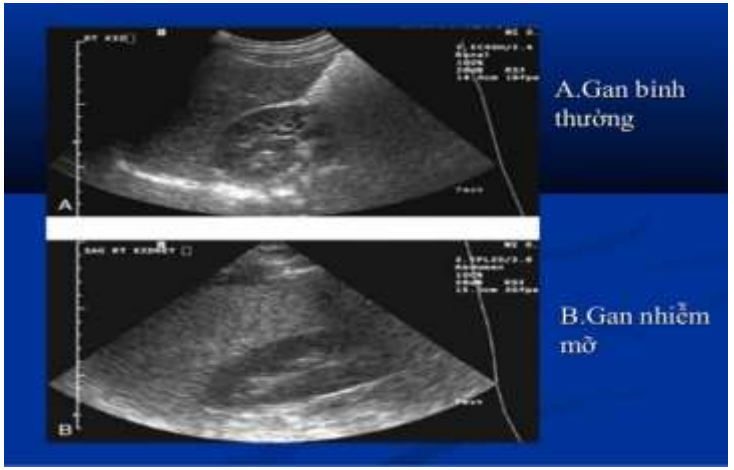
Bệnh nhân MASLD nên được đánh giá về bệnh tim mạch và nguy cơ tim mạch, khám bác sỹ tim mạch nếu cần (A1)

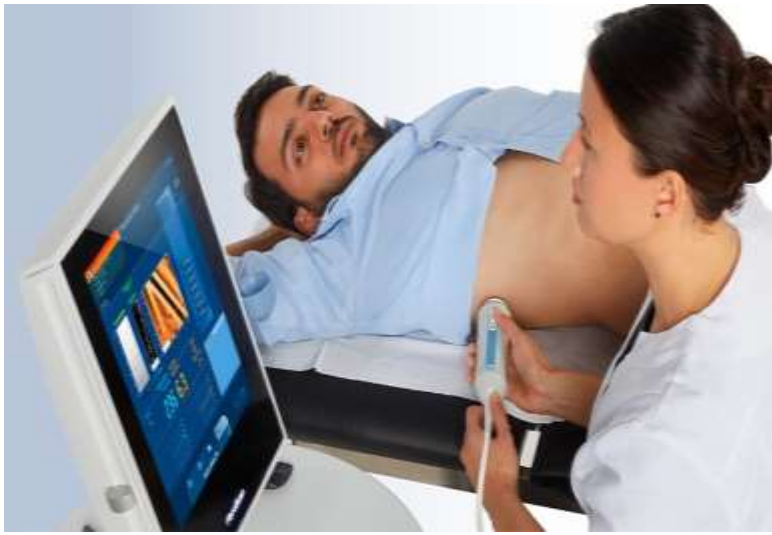
Rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, đái tháo đường cần được xác định và điều trị phù hợp để giảm nguy cơ bệnh tim mạch và thận (A1)

ĐÁNH GIÁ NHIỄM MỠ

Chẩn đoán gan nhiễm mỡ: có bằng chứng nhiễm mỡ gan dựa trên hình ảnh học, xét nghiệm máu hoặc sinh thiết gan

- Siêu âm:
  - ✓ Phương pháp đầu tay
  - ✓ Độ nhạy thấp
  - ✓ Xác định nhiễm mỡ > 20-30%
  - ✓ Không tối ưu ở bệnh nhân BMI quá cao > 40
- Fibroscan: đánh giá nhiễm mỡ mức độ nhẹ > 6%, định lượng độ nhiễm mỡ
- MRI: tiêu chuẩn vàng nhưng không được sử dụng thường quy





ĐÁNH GIÁ NHIỄM MỠ

Xét nghiệm máu: chỉ số gan nhiễm mỡ FLI

FLI = 100*e(0.953*ln(triglyceride) + 0.139*BMI + 0.718*ln(GGT) + 0.053*vòng bụng - 15.745)/[1 + e 0.953*ln(triglyceride) + 0.139*BMI + 0.718*ln(GGT) + 0.053*vòng bụng - 15.745]

- FLI < 30: Không có GNM;
- FLI > 60: Có GNM;
- 30 ≤ FLI ≤ 60: Nghi ngờ GNM

VIÊM GAN NHIỄM MỠ (MASH)

- Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng nhưng không thông dụng
- Men gan:

✓ ALT/AST tăng vừa phải, thường < 200 UI/L

✓ ALT/AST bình thường => không loại trừ MASH

- Tăng ferritin: thường liên quan đến tổn thương tế bào gan
- Loại trừ các nguyên nhân gây tăng men gan khác:

✓ Viêm gan virus

✓ Viêm gan tự miễn: ANA, SMA, anti LKM1

✓ Bệnh Wilson (ceruloplasmin), ứ sắt (sắt, ferritin)

ĐIỀU TRỊ MASLD

- Thay đổi lối sống và tập thể thao
- Điều trị yếu tố nguy cơ
- Điều trị MASH
- Điều trị nhóm đặc biệt

THAY ĐỔI LỐI SỐNG

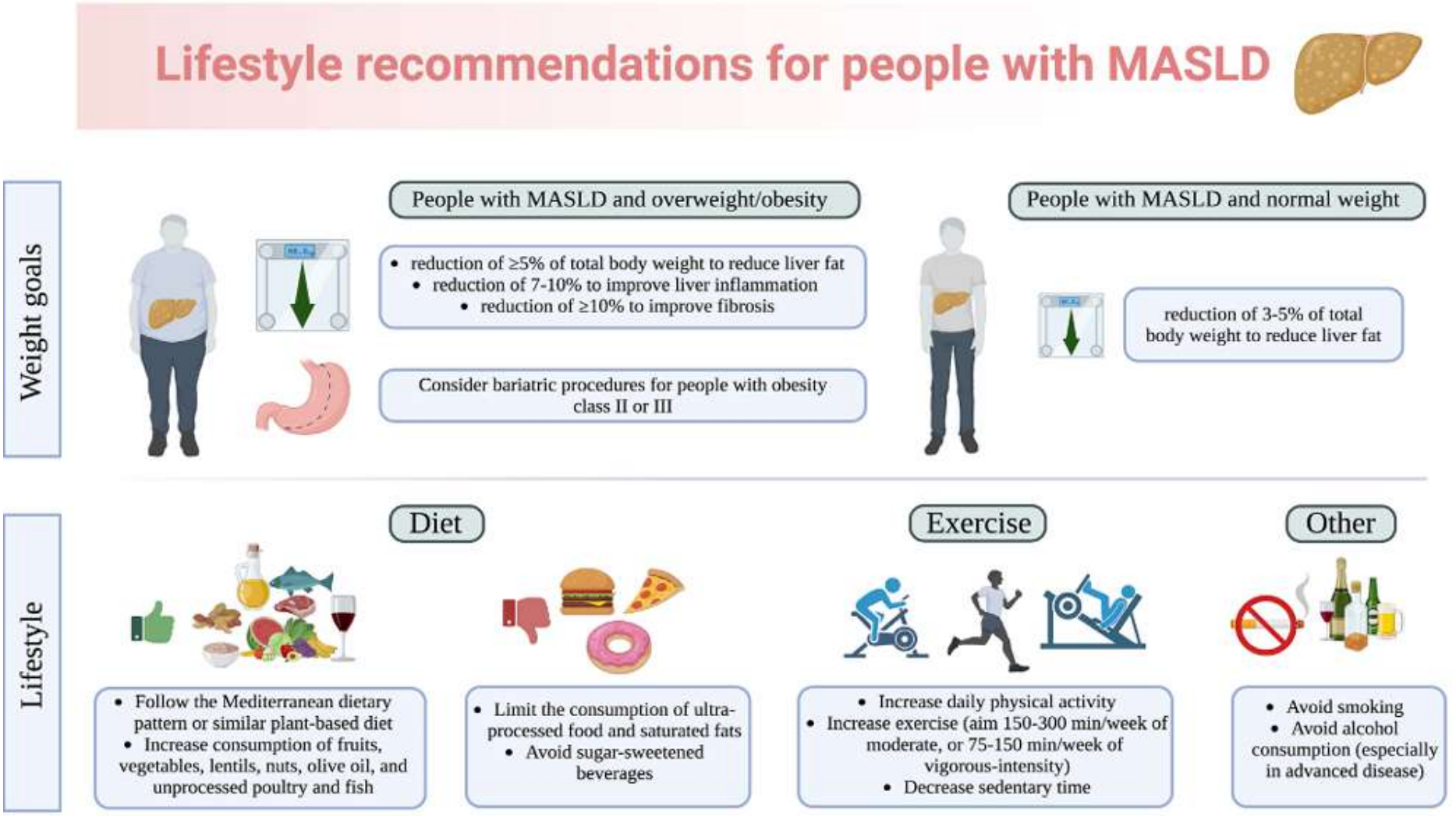


Figure 2. Lifestyle treatment.

THAY ĐỔI LỐI SỐNG

- BN không viêm gan nhiễm mỡ hoặc xơ hóa nên được tư vấn chế độ ăn uống lành mạnh, hoạt động thể chất và không dùng thuốc
- BN MASLD thừa cân/ béo phì và không béo phì đều có thể có lợi từ giảm cân. Giảm 7-10% cân nặng giúp cải thiện men gan và mô học
- Chiến lược ăn kiêng/tập thể dục (>150 phút/tuần với hoạt động thể chất vừa phải hoặc 75 phút/tuần với cường độ mạnh) kết hợp có hiệu quả trong bình thường hóa men gan, giảm mỡ gan, cải thiện mô học

GIẢM CÂN

Giảm cân bền vững là mục tiêu quan trọng.

◦ Giảm cân >5% giúp giảm lượng mỡ gan.

◦ Giảm 7-10% trọng lượng cơ thể giúp cải thiện tình trạng viêm gan.

◦ Giảm >10% trọng lượng cơ thể có thể cải thiện xơ hóa gan.

◦ Đối với người MASLD có BMI bình thường, mục tiêu giảm 3-5% trọng lượng cơ thể giúp giảm mỡ gan.

CHẾ ĐỘ ĂN KIÊNG

- Ít calo: ít carbohydrate, ít chất béo

⇒ có vẻ có hiệu quả giảm lượng mỡ gan và các dấu ấn sinh học liên quan

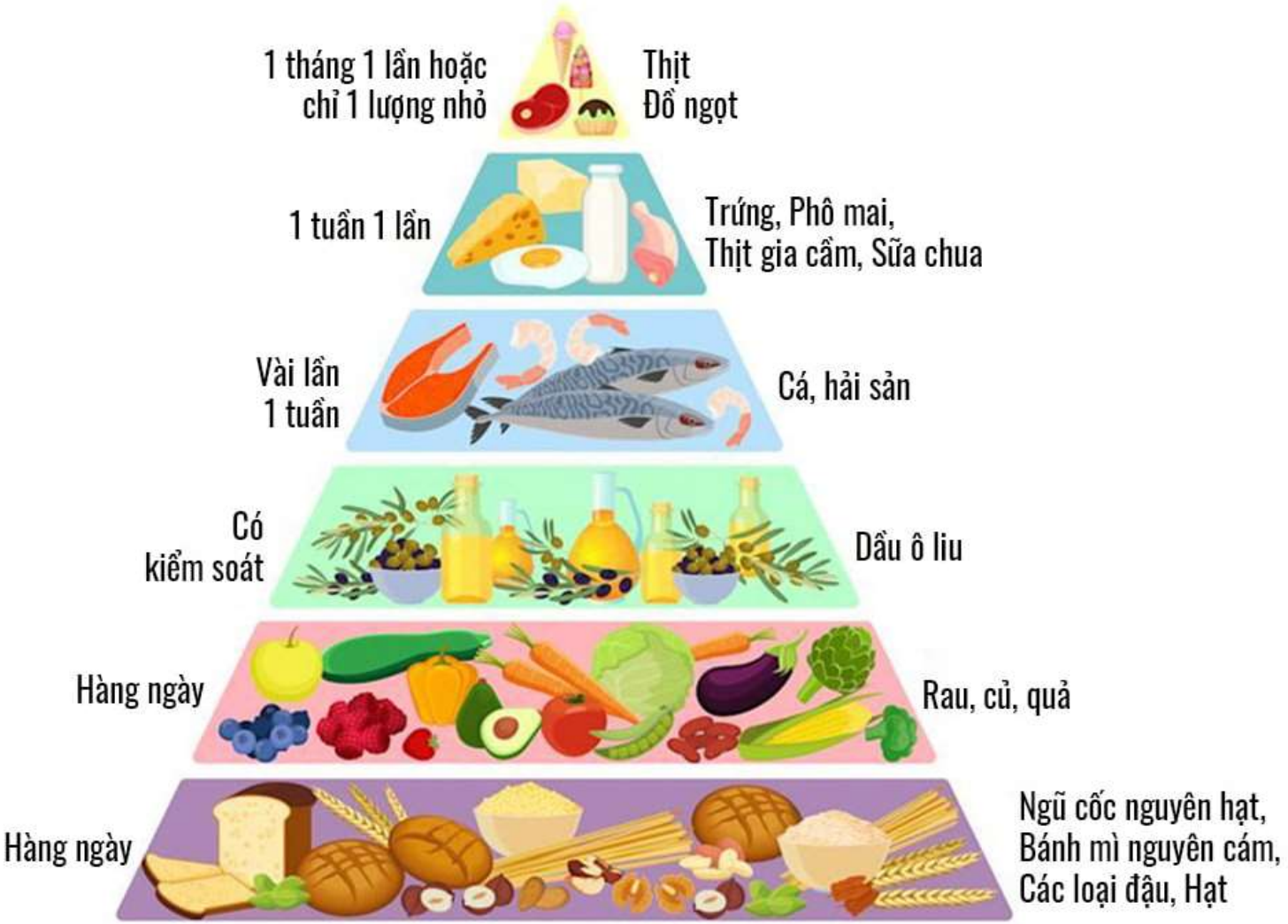
- Chế độ ăn Địa Trung Hải

=> giảm mỡ gan và cải thiện sức khỏe tim mạch chuyển hóa và có thể dễ duy trì trong thời gian dài

- Chế độ ăn keto: hạn chế carbohydrate tối đa <20-50 g/ngày (10-25% tổng lượng calo), lượng chất béo và protein cao

=> không có đủ bằng chứng về hiệu quả hoặc tính an toàn

CHẾ ĐỘ ĂN ĐỊA TRUNG HẢI



CHẾ ĐỘ ĂN

Chế độ ăn Địa Trung Hải ủng hộ việc giảm đường và carbohydrate tinh chế, chất béo bão hòa, thực phẩm siêu chế biến và thịt đỏ và thịt chế biến, tất cả đều liên quan đến nguy cơ MASLD trong các nghiên cứu quan sát

Bằng chứng từ RCT và một nghiên cứu quan sát tiến cứu lớn cho thấy mối liên hệ giữa đường bổ sung trong chế độ ăn, đặc biệt là dưới dạng đồ uống có đường

$\Rightarrow$ Gia tăng tình trạng gan nhiễm mỡ, tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành của MASLD, và có khả năng là nguy cơ của MASH

Tiêu thụ ≥4 khẩu phần nước ngọt mỗi tuần có liên quan đến nguy cơ mắc MASLD tăng 45%

Lượng thịt đỏ, chất béo bão hòa,cholesterol và đường tinh luyện cao có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư gan.

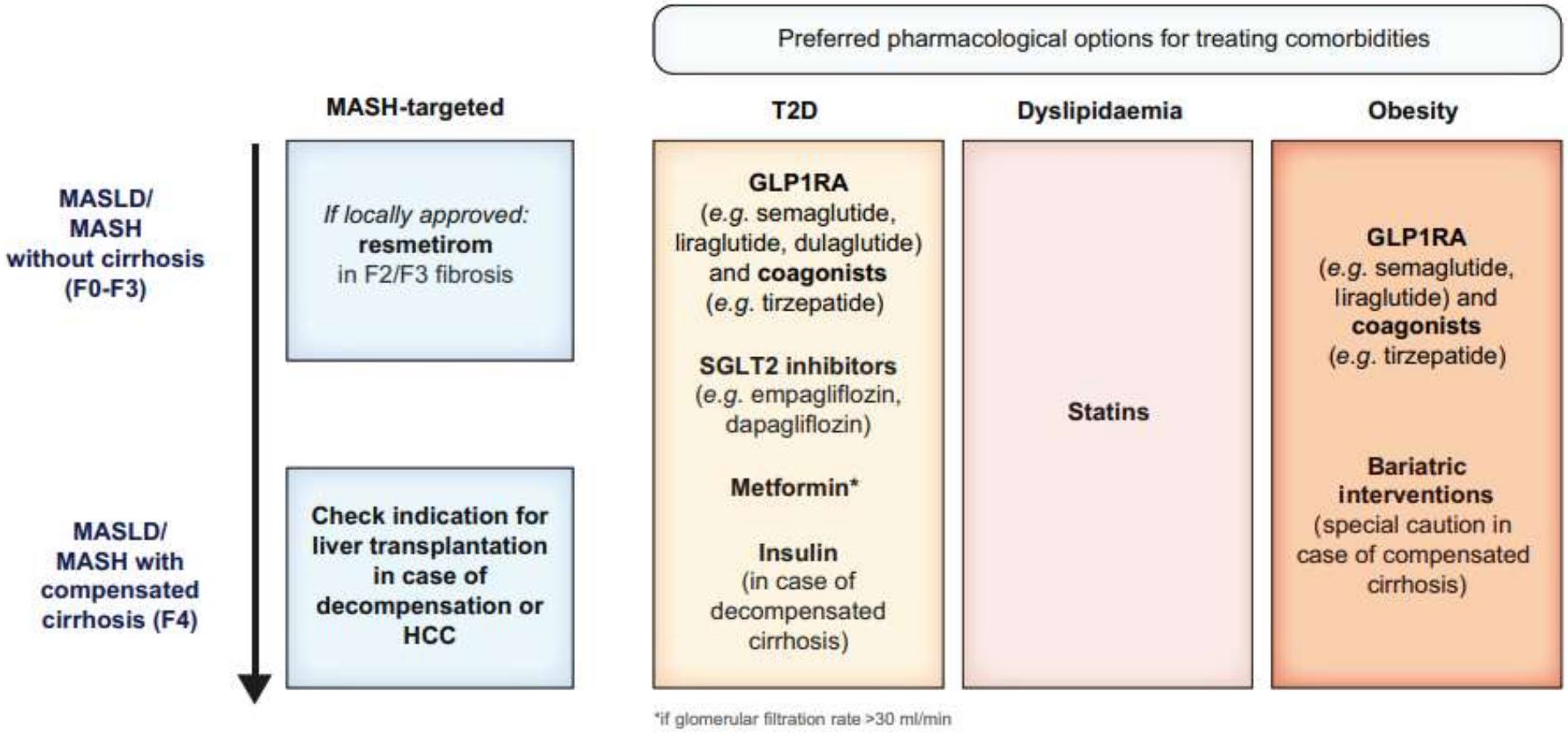
CÀ PHÊ

Ở người lớn mắc MASLD, việc tiêu thụ cà phê có liên quan đến việc cải thiện tổn thương gan và giảm kết cục lâm sàng liên quan đến gan trong các nghiên cứu quan sát (LoE4, đồng thuận mạnh)

Uống 2-4 cốc cà phê mỗi ngày (so với 1 cốc):

- Liên quan đến giảm nguy cơ MASLD
- Liên quan độc lập với LSM thấp hơn nhưng không liên quan đến gan nhiễm mỡ (được đo bằng CAP)

ĐIỀU TRỊ NGOÀI CAN THIỆP LỐI SỐNG



RESMETIROM

Rezdiffra là loại thuốc đầu tiên đạt được cả hai mục tiêu chính trong bệnh gan: điều trị viêm gan nhiễm mỡ và cải thiện tình trạng xơ gan.

- Cân nặng < 100kg: 80mg/lần/ngày.
- Cân nặng > 100kg: 100mg/lần/ngày.

Resmetirom là chất chủ vận từng phần của thụ thể hormon tuyến giáp-beta (THR-beta), THR-beta là thụ thể hormon tuyến giáp chính trong gan.

Cơ chế hoạt động của Rezdiffra: kích thích thụ thể THR-beta từ đó làm giảm mức chất béo trung tính trong gan.

RESMETIROM

Chỉ định:

- MASH không xơ gan, có xơ hóa gan F2-3
- MASLD có xơ hóa gan F2-3

Không được khuyến nghị cho xơ gan

Theo dõi các tác dụng phụ đường tiêu hóa và chức năng hormone tuyến giáp

Được FDA phê duyệt 4/2024

STATIN

Không được khuyến nghị là một liệu pháp điều trị MASH đặc hiệu

Không cho thấy bất kỳ tác dụng có lợi nào trên mô học gan

Giảm tỉ lệ mắc bệnh tim mạch ở BN MASLD => nên được xem xét ở tất cả BN MASLD có tăng lipid máu

- Xơ gan còn bù: Statin an toàn và được khuyến nghị để giảm rủi ro biến cố tim mạch.
- Xơ gan mất bù (Child-Pugh loại B hoặc C): Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả

GLP-1RAs

Ưu tiên chỉ định ở bệnh nhân MASLD/MASH có béo phì hoặc Đái tháo đường type 2, cải thiện kết quả tim mạch và an toàn để sử dụng ở bệnh nhân MASH (bao gồm cả xơ gan còn bù).

Hiện không được khuyến nghị là các liệu pháp nhắm mục tiêu MASH

Một số nghiên cứu đã ghi nhận giảm enzyme gan và hàm lượng lipid gan.

Semaglutide đã chứng minh sự cải thiện về viêm gan nhiễm mỡ nhưng không cải thiện xơ hóa.
Tirzepatide đã được chứng minh là làm giảm đáng kể mỡ gan và mỡ nội tạng

SGLT2i

- Không đủ bằng chứng để khuyến nghị làm liệu pháp nhắm mục tiêu MASH.
- An toàn để sử dụng ở bệnh nhân MASLD và nên được dùng theo chỉ định của chúng (T2DM, suy tim và bệnh thận mạn tính).
- SGLT2 có thể cải thiện tình trạng gan nhiễm mỡ và có thể giảm nồng độ men gan ALT, có thể cải thiện độ nhạy insulin
- Thận trọng ở BN suy thận nặng, xơ gan child C

PIOGLITAZOLE

An toàn để sử dụng ở người lớn bị MASH không xơ gan.

Không được khuyến nghị là liệu pháp nhắm mục tiêu MASH

Điều trị 6 tháng: cải thiện nhiễm mỡ, thoái hóa nước và viêm ở BN MASH tiền ĐTĐ hoặc ĐTĐ typ 2

Điều trị 18 tháng: cải thiện đáng kể xơ hóa gan ở BN MASH tiền ĐTĐ hoặc ĐTĐ typ 2

Cải thiện mô học gan (trên cả BN không ĐTĐ)

Lưu ý: tăng cân, phù, giảm mật độ xương, không dùng ở BN suy tim NYHA III/IV

METFORMIN

Có thể cải thiện tỷ lệ sống không ghép gan, giảm nguy cơ ung thư gan nguyên phát và các bệnh ung thư ngoài gan ở BN ĐTĐ type 2 và xơ gan tiến triển hoặc xơ gan do MASLD.

Metformin cũng đã cho thấy khả năng giảm ALT

Không cải thiện mô học gan

Không nên sử dụng ở những người trưởng thành mắc xơ gan mất bù, đặc biệt khi có kèm theo suy thận

VITAMIN E

Tan trong lipid, hoạt động như một chất loại bỏ gốc peroxyl với các đặc tính chống oxy hóa, chống viêm và chống apoptotic.

Làm giảm hàm lượng lipid trong gan

Cải thiện mô học ở BN MASH

Khuyến nghị chung: không khuyến nghị vitamin E như một liệu pháp điều trị MASH chuyên biệt

Có thể được cân nhắc ở BN MASH không có đái tháo đường, không xơ gan

Liều lượng: 800UI/ngày x > 2 năm

OBETICHOLIC ACID

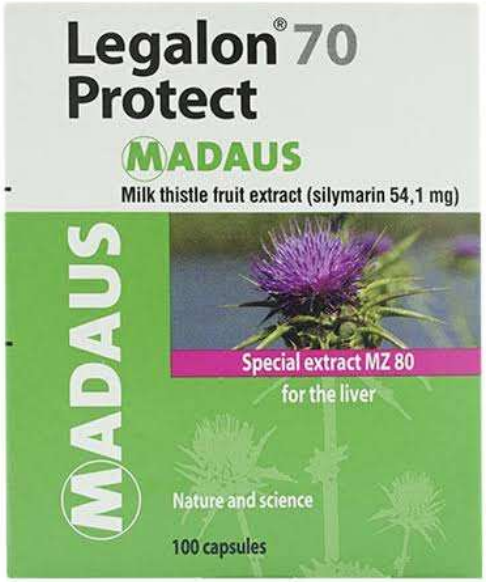
Không được khuyến nghị như một phương pháp điều trị đích cho MASH do thiếu bằng chứng mạnh mẽ về hiệu quả mô học và lo ngại về rủi ro (độc tính trên gan và các biến cố gan, ngứa, tăng LDL-c)

Liều lượng: 25 mg/ngày

Cải thiện về tình trạng xơ hóa và men gan sau 18 tháng điều trị
Không có sự khác biệt đáng kể về mức độ nhiễm mỡ

CÁC THUỐC KHÁC

- Silymarin, Acid ursodeoxycholic, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs)
- Có thể cải thiện ALT
- Không được khuyến nghị là liệu pháp nhắm mục tiêu cho MASH do thiếu bằng chứng về hiệu quả mô học



PHẪU THUẬT GIẢM BÉO

Chỉ định:

BMI > 40

BMI >−35–40 kg/m2 khi có bệnh đồng mắc liên quan

BMI >−30–35 kg/m2 nếu có ĐTĐ type 2 và/hoặc THA khó kiểm soát dù đã điều trị y tế tối ưu

Tác dụng:

Giảm cân ổn định

Thuyên giảm bệnh ĐTĐ type 2

Cải thiện nguy cơ tim mạch

Giảm ung thư (bao gồm cả ung thư gan)

NGUY CƠ HCC

Những đối tượng có nguy cơ cao:

- Đái tháo đường typ 2, béo phì hoặc cả 2
- Uống rượu và/hoặc hút thuốc
- Tuổi cao
- FIB-4 > 3,25
- Độ đàn hồi mô gan > 10kPa và tăng dần theo thời gian

Tầm soát HCC bằng Siêu âm + AFP

TRẺ EM

Khuyến cáo:

Can thiệp vào lối sống bằng tập thể dục thường xuyên có hiệu quả trong điều trị MASLD và cải thiện thể lực tổng thể và các bệnh đồng mắc về chuyển hóa bất kể BMI ban đầu (B1)

Thay đổi lối sống (can thiệp chế độ ăn uống, hoạt động thể chất, tư vấn dinh dưỡng và tâm lý) là chiến lược phòng ngừa và điều trị duy nhất cho MASLD ở trẻ em, mặc dù tác dụng có lợi đối với xơ hóa vẫn chưa được chứng minh.

Không có phương pháp điều trị bằng thuốc hiệu quả và an toàn nào được chứng minh cho xơ hóa ở trẻ em MASLD (B1)

CASE LÂM SÀNG

Bác A 65 tuổi, 67kg, 1m53 (BMI 28,6), bị đái tháo đường type 2, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid, xét nghiệm AST 45, ALT 56, PLT 170, siêu âm ổ bụng có hình ảnh gan nhiễm mỡ. Chẩn đoán, điều trị?

Chẩn đoán:

Khai thác tiền sử uống rượu, bia (<20g/ngày với nữ, <30g/ngày với nam, 1 lon bia 330ml tương đương 13g cồn)

Chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan:

- Fibroscan xác định độ xơ hóa, độ nhiễm mỡ gan
- FIB-4

CASE LÂM SÀNG

Đánh giá xơ hóa gan

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Tiểu cầu } (10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

<1.3: Nguy cơ thấp xơ hóa tiến triển. Có thể tái đánh giá sau mỗi 1-3 năm.

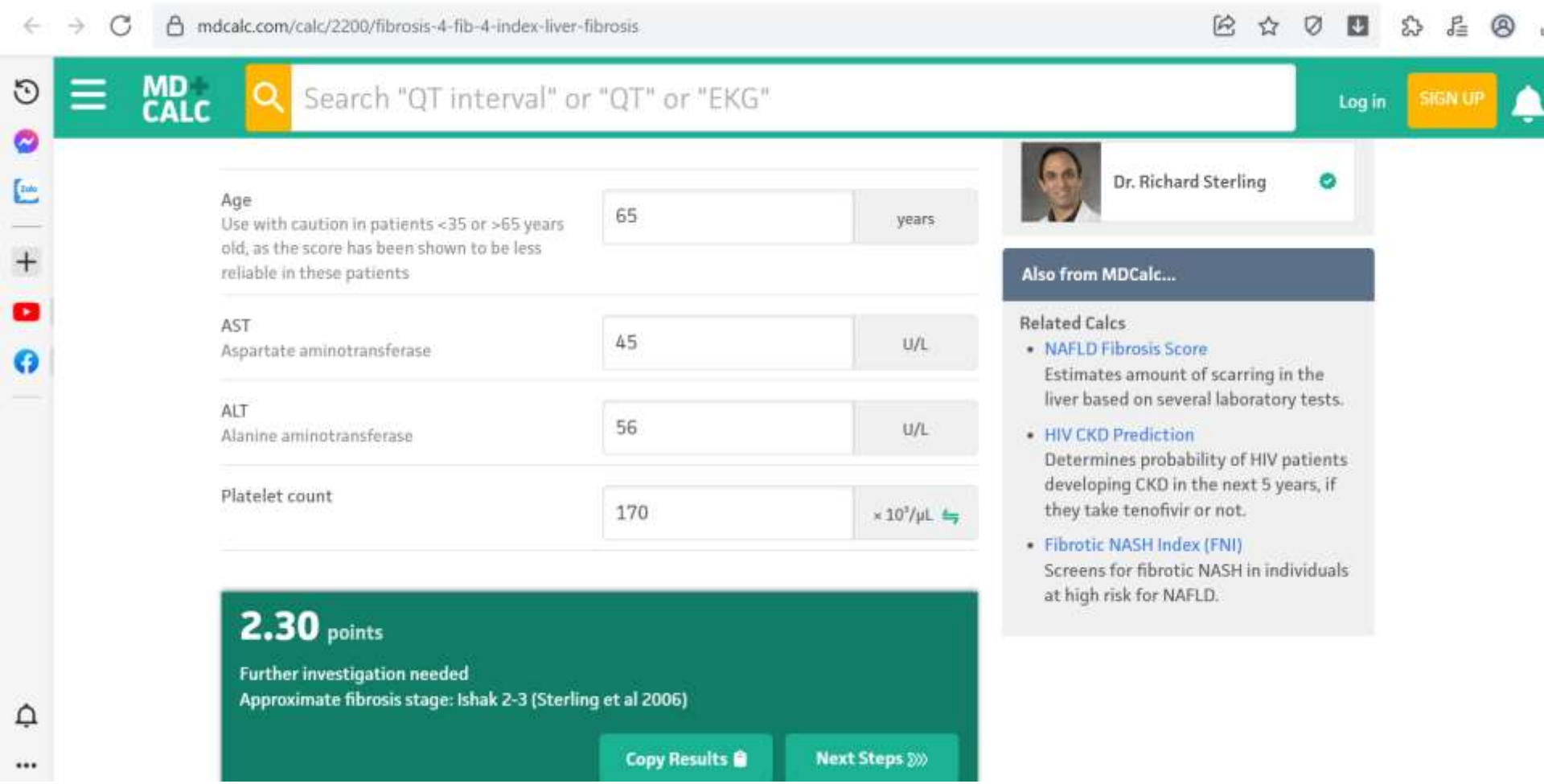
≥1.3 (hoặc ≥2.0 ở người trên 65 tuổi): Nguy cơ xơ hóa tiến triển tăng lên.

≥2.67: Gợi ý xơ hóa tiến triển (F3/F4) và liên quan đến tăng nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) ngay cả khi không có xơ gan.

≥3.48: Có độ đặc hiệu 90% để chẩn đoán xơ gan.

Hạn chế: Không chính xác ở người dưới 35 tuổi và có thể có dương tính giả

CASE LÂM SÀNG



CASE LÂM SÀNG

Điều trị:

- Thay đổi lối sống: Giảm cân (>5%), chế độ ăn Địa Trung Hải, hoạt động thể chất
- Kiểm soát ĐTĐ: Các thuốc điều trị T2D có lợi cho gan như Thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (Victoza…), Thuốc ức chế SGLT2 (Forxiga…), Pioglitazone
- Điều trị tăng huyết áp, điều trị RLCH lipid bằng statin
- Tầm soát các biến chứng ngoài gan
- Resmetirom: nếu có xơ hóa gan F2-F3
- Nếu có xơ gan: Theo dõi định kỳ HCC 6 tháng/lần (S.Â ± AFP), điều trị dự phòng các biến chứng của xơ gan

KẾT LUẬN

- MASLD được thay thế cho NAFLD
- Chẩn đoán MASLD gồm xác định nhiễm mỡ, MASH, mức độ xơ hóa và biểu hiện ngoài gan
- Điều trị: thay đổi lối sống, giảm cân, điều trị yếu tố nguy cơ, điều trị MASH hạn chế diễn tiến đến xơ gan, HCC
- Thay đổi lối sống là chiến lược phòng ngừa và điều trị duy nhất cho MASLD ở trẻ em
- Resmetirom là loại thuốc đầu tiên đạt được cả hai mục tiêu chính trong bệnh gan: điều trị viêm gan nhiễm mỡ và cải thiện tình trạng xơ gan