

## **Bệnh gan thấm mỡ không do rượu ở bệnh nhân covid-19.**

*PGS.TS.Phạm Thị Thu Thủy  
BS.Hồ Tấn Đạt  
Trung Tâm Y khoa Medic- TP HCM*

### **Tóm tắt:**

*Bệnh coronavirus (covid 19) có nhiều mức độ biểu hiện lâm sàng từ không triệu chứng, triệu chứng nhẹ đến mức độ trầm trọng. Những bệnh nhân có mang bệnh lý trước đó chẳng hạn như béo phì, tiểu đường týp 2 có nhiều nguy cơ nguy hiểm khi nhiễm covid 19. Bệnh gan thấm mỡ không do rượu (NAFLD) rất phổ biến trong các bệnh lý gan mạn tính và liên quan đến vấn đề thay đổi về chuyển hóa, vì vậy gần đây được đề nghị đổi tên thành bệnh lý gan thấm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD: Metabolic -Associated Fatty Liver Disease). Mặc dù các nghiên cứu về chuyển hóa chưa nhiều, nhưng tình trạng viêm mạn tính toàn thân cấp độ thấp liên quan đến rối loạn điều hòa miễn dịch trong NAFLD / MAFLD, có thể gây ra cơn bão cytokine và trạng thái tăng đông máu sau khi nhiễm SARS-CoV-2. Một số thông tin sẵn có cho biết những yếu tố nguy cơ đặc biệt, đặc điểm lâm sàng và cơ chế bệnh sinh đối với NAFLD/MAFLD và covid-19.*

### **Non- alcoholic fatty liver diseases in patients with covid-19**

#### **Abstract:**

*Coronavirus disease (Covid 19) has a wide range of clinical manifestations from asymptomatic to mild and severe illness. Patients with pre-existing medical conditions such as obesity and type 2 diabetes are at increased risk for COVID-19 severe infection. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic liver disease and it is related to metabolic alterations. It was recently proposed to be renamed as Metabolic -Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). Although not many metabolic studies are done, there is evident that systemic low-grade chronic inflammation, which associated with immune dysregulation in NAFLD/MAFLD, could trigger cytokine storm and hypercoagulable state after acquiring SARS-CoV-2. Some information is available regarding specific risk factors, clinical features, and pathogenesis for NAFLD/MAFLD patients with Covid-19.*

## I. GIỚI THIỆU.

Bệnh Coronavirus-19 (COVID-19) đã được Tổ chức Y tế Thế giới tuyên bố là đại dịch toàn cầu vào ngày 11 tháng 3 năm 2020 [1]. Thật vậy, sau lần chẩn đoán đầu tiên về trường hợp COVID-19 ở Vũ Hán (Trung Quốc) vào tháng 12 năm 2019, vi rút đã lây lan nhanh chóng, ảnh hưởng đến 220 quốc gia và vùng lãnh thổ [2]. SARS-CoV-2 là vi rút gây bệnh COVID-19, có nguồn gốc rất có thể là do chọn lọc tự nhiên ở vật chủ động vật, sau đó là lây nhiễm từ động vật sang người [3]. Các đặc điểm về khả năng lây nhiễm và truyền bệnh của SARS-CoV-2, đặc biệt là với sự gia tăng đáng báo động của các biến thể mới là các chủ đề nghiên cứu nóng bỏng hiện nay. COVID-19 nghiêm trọng thường biểu hiện suy hô hấp cấp tính, mặc dù một số biểu hiện ngoài hô hấp có thể đặc trưng cho cả giai đoạn cấp tính của bệnh và hội chứng sau COVID (hoặc COVID kéo dài) [4]. Bệnh nhân COVID-19 có thể có biểu hiện tổn thương gan - đặc trưng phần lớn là tăng nhẹ nồng độ aminotransferase huyết thanh - hoặc có thể bị bệnh gan từ trước trở nên trầm trọng hơn [5]. Hầu hết các bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ trung bình-nặng đều già và / hoặc bị ảnh hưởng bởi các bệnh đi kèm về chuyển hóa, chẳng hạn như đái tháo đường và béo phì [6]. Những tình trạng này cũng liên quan chặt chẽ đến bệnh gan tiềm ẩn chưa được phát hiện, chủ yếu là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) [7,8]. Ảnh hưởng đến gần một tỷ người, NAFLD được coi là bệnh gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn thế giới, và tỷ lệ hiện mắc của nó được ước tính sẽ trở nên cao hơn cùng với dịch bệnh tiểu đường tít 2 và béo phì [9]. Hội đồng đồng thuận quốc tế gần đây đã đề xuất đổi tên NAFLD thành Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến chuyển hóa (MAFLD: Metabolic -Associated Fatty Liver Disease ), coi trọng tình trạng rối loạn chức năng chuyển hóa toàn thân cơ bản hơn là kiêng rượu [10]. Đáng quan tâm, bệnh nhân NAFLD / MAFLD có nhiều khả năng bị tổn thương gan hơn khi bị nhiễm SARS-CoV-2 [11].

Cho đến nay, các đánh giá có sẵn về chủ đề này tập trung vào tác động của nhiễm COVID-19 đối với sự xấu đi và tiến triển của NAFLD / MAFLD. Đánh giá hiện tại nhằm mục đích xem xét mối quan hệ đang diễn ra giữa COVID-19 và NAFLD

/ MAFLD, nhằm vào vai trò chủ yếu của NAFLD / MAFLD trong chẩn đoán tiên về COVID-19 nghiêm trọng.

## **II. DỊCH TỄ HỌC.**

### **1. Dịch tễ học của NAFLD / MAFLD.**

NAFLD / MAFLD được đặc trưng bởi tình trạng nhiễm mỡ ở > 5% nhu mô gan, kết hợp với thay đổi chuyển hóa (chủ yếu là bệnh tiểu đường tít 2 và béo phì), không có bệnh gan mạn tính và tiêu thụ lượng ethanol không quá 30 g / ngày đối với nam giới và 20 g / ngày đối với phụ nữ [12]. Trong phổ mô học của NAFLD / MAFLD, nhiễm mỡ có thể đi kèm với viêm nhẹ (gan nhiễm mỡ không do rượu - NAFL) hoặc viêm hoại tử với tế bào gan phồng to (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu - NASH) [13].

Là bệnh gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn thế giới, tỷ lệ hiện mắc NAFLD / MAFLD dao động từ 13,5% ở Châu Phi đến 31,8% ở Trung Đông, phù hợp với sự khác biệt về khuynh hướng di truyền, lượng calo, hoạt động thể chất, phân bố chất béo trong cơ thể và tình trạng kinh tế xã hội [14]. Trong dân số nói chung, tỷ lệ mắc NAFLD / MAFLD tăng theo tuổi, ở nam cao hơn nữ (đặc biệt ở thời kỳ tiền mãn kinh) [15, 16]. NAFLD / MAFLD được chẩn đoán ở 47,3–63,7% bệnh nhân đái tháo đường tít 2, và tới 80% người béo phì [17,18]. Bệnh tiểu đường tít 2 đang gia tăng trên toàn thế giới, ảnh hưởng đến hơn 400 triệu người, và là nguyên nhân chính gây tử vong thứ 9 [19]. Bệnh tiểu đường tít 2 có liên quan chặt chẽ với béo phì, đối với NAFLD tăng gấp 2 lần. Thật vậy, khác với tỷ lệ mắc NAFLD cao ở những bệnh nhân này, bệnh đái tháo đường tít 2 làm tăng tốc độ tiến triển của NAFLD và là một yếu tố dự báo về tỷ lệ tử vong và xơ hóa tiến triển [20]. Tương tự như bệnh tiểu đường loại 2, tỷ lệ béo phì đã tăng gấp đôi trong 40 năm qua, do đó khoảng một phần ba dân số có thể được phân loại là thừa cân hoặc béo phì [21]. Mặc dù tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở người lớn tuổi, tỷ lệ béo phì vẫn tăng ở mọi lứa tuổi và cả hai giới, bất kể quốc gia, dân tộc hoặc tình trạng kinh tế xã hội [21].

### **2. Dịch tễ học của COVID-19.**

COVID-19 đã được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) tuyên bố là đại dịch toàn cầu vào tháng 3 năm 2020, kể từ khi các ca bệnh được báo cáo ở tất cả các châu lục [1]. Cho đến nay, đã có 168.509.636 trường hợp được xác nhận nhiễm COVID-19, trong đó có 3.505.534 trường hợp tử vong, được báo cáo cho WHO [22]. Tuy nhiên, những trường hợp được báo cáo không giá trị đánh giá gánh nặng toàn cầu của COVID-19, vì chỉ một tỷ lệ nhỏ các trường hợp nhiễm cấp tính được chẩn đoán [23]. Mức độ nghiêm trọng của COVID-19 liên quan đến sự gia tăng tuổi tác, giới tính nam và các bệnh nội khoa từ trước [24, 25].

COVID-19 nghiêm trọng, được định nghĩa là đơn vị chăm sóc cường độ cao hoặc nhập viện, thở máy hoặc tử vong, có liên quan đến các bệnh lý cơ bản là đái tháo đường và béo phì [26, 27]. Thật vậy, các nghiên cứu về tỷ lệ hiện không kết luận về việc tăng nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi bệnh đái tháo đường, nhưng tình trạng này có thể làm trầm trọng thêm kết quả của COVID-19 [28]. Tương tự, các cuộc điều tra không cho thấy béo phì làm tăng nguy cơ mắc COVID-19, nhưng nó có thể làm trầm trọng thêm mức độ nghiêm trọng của bệnh [27].

### **III. NAFLD / MAFLD ở bệnh nhân COVID-19.**

Chẩn đoán NAFLD / MAFLD yêu cầu: (1) xác định được tình trạng nhiễm mỡ gan qua hình ảnh hoặc mô học gan, và (2) loại trừ uống nhiều rượu, các nguyên nhân khác gây nhiễm mỡ hoặc bệnh gan mạn tính [29]. Mặc dù mô học gan là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán NAFLD / MAFLD, để phân biệt NASH với nhiễm mỡ đơn thuần và để đánh giá xơ hóa, sinh thiết gan được giới hạn ở những bệnh nhân được lựa chọn do tính xâm lấn và chi phí [29]. Do đó, dữ liệu hiện có về tỷ lệ hiện nhiễm NAFLD / MAFLD ở bệnh nhân COVID-19 được giới hạn trong chẩn đoán không xâm lấn. Tần suất nhiễm mỡ gan được phát hiện tình cờ bằng chụp cắt lớp vi tính lồng ngực ở bệnh nhân COVID-19 cao hơn 4,7 lần so với bệnh nhân không nhiễm covid-19 theo tuổi và giới tính (31,9% so với 7,1%) [30]. Kết quả này được khẳng định bởi các nghiên cứu sâu hơn, trong đó NAFLD / MAFLD được chẩn đoán bằng chỉ số nhiễm mỡ gan (HIS) ở 30,7-37,6% bệnh nhân COVID-19 đến từ Trung Quốc, mặc dù (khác với điều tra trước) có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh cao

hơn lũy tiến [11,31,36]. Các nghiên cứu khác từ Trung Quốc đã chứng minh rằng sự hiện diện của NAFLD / MAFLD có liên quan độc lập với COVID - 19 nghiêm trọng [32,33].

Những quan sát sau này cho thấy rằng một tỷ lệ rất lớn bệnh nhân có nguy cơ phát triển dạng COVID-19 nghiêm trọng, do sự xuất hiện ngày càng nhiều của NAFLD / MAFLD trên toàn thế giới. Tuy nhiên, kết quả từ một nghiên cứu được thực hiện ở Qatar không thể chứng minh rằng NAFLD / MAFLD là một yếu tố dự báo độc lập về tỷ lệ tử vong hoặc mức độ nghiêm trọng của COVID-19 [34]. Một nghiên cứu sâu hơn được thực hiện tại Imperial College Healthcare NHS Trust ở London đã đánh giá rằng NAFLD / MAFLD mỗi người không liên quan đến kết quả bất lợi ở bệnh nhân COVID-19 [35]. Hai tổng quan hệ thống với phân tích tổng hợp đã xem xét một số nghiên cứu để kết luận rằng NAFLD / MAFLD có liên quan đến tăng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng [36,37]. Để trả lời câu hỏi liệu NAFLD / MAFLD có thể làm tăng nguy cơ mắc COVID-19 hay không, tác động của điểm nguy cơ di truyền đã được phân tích ở những người tham gia nhập viện trong nhóm thuần tập Biobank của Anh, kết quả là không có mối liên hệ rõ ràng giữa khuynh hướng di truyền của NAFLD / MAFLD và COVID-19 nghiêm trọng [37,38]. Một đánh giá về dữ liệu từ cơ sở dữ liệu thương mại khổng lồ bao gồm hồ sơ điện tử từ 26 hệ thống chăm sóc sức khỏe quốc gia đã chứng minh rằng chẩn đoán NASH làm tăng 4,93 lần nguy cơ mắc COVID-19 [6].

Một số nghiên cứu đã cố gắng chỉ ra nếu có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào dự báo COVID-19 nặng ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD (tóm tắt trong Bảng 1). Theo kết quả của một phân tích gộp, nguy cơ mắc bệnh nặng ở bệnh nhân COVID-19 bị ảnh hưởng bởi NAFLD / MAFLD dường như độc lập với béo phì [37]. Tuy nhiên, một đánh giá có hệ thống cho thấy béo phì, cùng với xơ hóa gan và tuổi trẻ hơn, có liên quan đến tăng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng [37,38]. Một nghiên cứu tiếp theo được thực hiện tại một trung tâm chăm sóc cấp ba từ Mexico cho thấy sự hiện diện của xơ hóa gan ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD có liên quan đến COVID-19 nghiêm trọng [37]. Một nghiên cứu sâu hơn từ ba bệnh viện Trung Quốc cho thấy rằng nồng độ interleukin-6 (IL-6) trong huyết thanh cao khi nhập viện đại diện cho

một yếu tố nguy cơ độc lập đối với COVID-19 nặng ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD [37,38]. Ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD, giới tính nam và phản ứng viêm đáng chú ý có liên quan đến tỷ lệ tử vong liên quan đến COVID-19 cao [35].

#### **IV. CƠ CHẾ BỆNH SINH COVID-19 VÀ NAFLD / MAFLD:**

Khi nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng tăng lên ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi NAFLD / MAFLD, có thể hiểu rằng các cơ chế gây bệnh cụ thể có thể liên quan (Hình 1,2,3).[36,37,38]

##### **1. Sự xâm nhập và phân cắt của virus SARS-CoV-2.**

Trong giai đoạn đầu của nhiễm COVID-19, cơ chế bệnh sinh của bệnh dựa vào sự liên kết của protein SARS-CoV-2 tăng đột biến với các thụ thể men chuyển angiotensin I 2 (ACE2), qua đó vi rút xâm nhập vào các tế bào đích [36, 37, 38]. Mặc dù các thụ thể ACE2 chủ yếu được biểu hiện trong các tế bào biểu mô của đường hô hấp trên, trong các tế bào biểu mô phế nang loại 2 và các tế bào có lông, chúng cũng có thể được tìm thấy trên đường viền bàn chải của các tế bào ruột và trong tế bào mật [37]. Sau khi liên kết với thụ thể ACE2, protein tăng đột biến SARS-CoV-2 trải qua quá trình phân cắt bởi FURIN serine protease của vật chủ, một quá trình quan trọng trong việc thúc đẩy sự xâm nhập qua trung gian tăng đột biến của vi rút [38]. Tương tự như vậy, sự phân cắt của protein tăng đột biến SARS-CoV-2 bởi serine protease TMPRSS2 là yếu tố quyết định hoạt động tạo sinh của nó [36]. Điều đáng quan tâm là bằng chứng rằng bệnh nhân NAFLD / MAFLD có biểu hiện gia tăng các gen ACE2, FURIN và TMPRSS2 [37]. Sự biểu hiện tăng cường của các thụ thể làm trung gian cho sự xâm nhập tế bào của SARS-CoV-2 có thể giải thích sự gia tăng tính nhạy cảm của NAFLD / MAFLD với COVID-19. Hơn nữa, mức FURIN và TMPRSS2 tăng lên có thể thúc đẩy quá trình xử lý SARS-CoV-2 tăng đột biến, cải thiện hơn nữa khả năng xâm nhập tế bào của nó. Cần lưu ý rằng phân tích dữ liệu từ các mô hình động vật gặm nhấm và bệnh nhân NAFLD / MAFLD không cho thấy bất kỳ sự gia tăng biểu hiện nào ở gan của các gen ACE2, FURIN và TMPRSS2 [38]. Ngược lại, sự điều hòa của các gen này

trong nhiều mô có thể đại diện cho một cơ chế bổ sung làm tăng tính nhạy cảm với COVID-19 nghiêm trọng ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD [37, 38].

## **2. Phản ứng tế bào miễn dịch.**

Một số tác giả cho rằng những người bị NAFLD / MAFLD có thể biểu hiện với rối loạn điều hòa phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, có thể dẫn đến kết quả xấu hơn ở COVID-19. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh đặc biệt qua trung gian tế bào Kupffer trong gan, đại diện cho số lượng lớn các đại thực bào thường trú trong một cơ quan đơn lẻ [37]. Tế bào Kupffer nằm trong xoang gan như một phần của hệ thống lưới nội mô, tạo thành tuyến phòng thủ đầu tiên chống lại các vi sinh vật và điều chỉnh cân bằng nội môi miễn dịch trong gan với sự tham gia của các tế bào miễn dịch khác như bạch cầu trung tính [38]. Trong NAFLD / MAFLD, đại thực bào phân cực theo kiểu hình tiền viêm (M1, hoặc kích hoạt cổ điển) hơn là chống viêm (M2, hoặc kích hoạt cách khác) [37]. Sự hoạt hóa và tăng sản tế bào Kupffer đã được ghi nhận ở những bệnh nhân mắc COVID-19 bởi một số phát hiện mô bệnh học [36,37]. Tuy nhiên, tác động của COVID-19 đối với sự phân cực của tế bào Kupffer vẫn chưa được mô tả đầy đủ. Đáng chú ý, thụ thể ACE2 được phát hiện trên bề mặt của tế bào Kupffer, dẫn đến giả thuyết rằng các đại thực bào gan có thể bị nhiễm SARS-CoV-2, kích hoạt phản ứng phòng vệ chính đối với vật chủ [36]. Đáp ứng này chủ yếu được thực hiện qua trung gian của các interferon loại I và loại III (IFN), dẫn đến việc kích hoạt chất chuyển đổi tín hiệu Janus kinase (JAK) và chất kích hoạt phiên mã phiên mã (STAT) -driven của cytokine [37,38]. Sự biểu hiện của cả JAK1 và STAT1, cũng như các gen mã hóa IFN, đều tăng ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD [37]. Đáng quan tâm, một mối quan hệ đáng kể giữa ACE2 và tín hiệu JAK-STAT đã được mô tả, cho thấy rằng con đường này có thể liên quan đến hoạt động hạ nguồn của sự biểu hiện quá mức của ACE2 [37].

## **3. Cơ bão Cytokine.**

Sự tiến triển từ dạng nhẹ đến dạng nặng của COVID-19 có liên quan đến cơn bão cytokine, được đặc trưng bởi nồng độ IL-6, IL-8 và yếu tố hoại tử khối u (TNF) tăng cao [37]. Một số cytokine có liên quan đến NAFLD / MAFLD, xác định tình trạng viêm toàn thân mức độ thấp giúp thúc đẩy sự tiến triển của bệnh và các bệnh

đi kèm [37]. Thật vậy, trong điều kiện sinh lý, gan sản xuất cytokine là không tồn tại hoặc nhẹ, sự tích tụ lipid dẫn đến giải phóng các phân tử gây viêm như TNF và IL-6 bởi tế bào gan, tế bào Kupffer và mô mỡ, với mức độ giảm của chất chống cytokine IL-10 gây viêm [38]. Điều này có thể góp phần giải thích xác suất nhiễm SARS-CoV-2 nặng ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD tăng lên, nhưng cần có các nghiên cứu sâu hơn để nâng cao kiến thức về mối liên hệ bệnh học giữa khả năng miễn dịch gan bẩm sinh bị thay đổi và COVID-19.

#### **4. Bạch cầu trung tính và Interleukin-17.**

Tỷ lệ bạch cầu trung tính trên tế bào lympho (NLR) là một dấu ấn sinh học của sự mất cân bằng miễn dịch tế bào trong NAFLD / MAFLD [37]. NLR cao có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh, kết quả xấu hơn và tử vong ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD [37, 38]. Đáng quan tâm, sự hiện diện của NAFLD / MAFLD và  $NLR > 2,8$  có liên quan đến nguy cơ mắc COVID-19 nặng cao hơn đối với những bệnh nhân không bị ảnh hưởng bởi NAFLD / MAFLD và NLR bình thường [33]. Cần lưu ý rằng NLR cũng là một dấu ấn sinh học tiên lượng dễ sử dụng trong giai đoạn đầu của nhiễm SARS-CoV-2 [36]. Bạch cầu trung tính là nguồn cung cấp IL-17 quan trọng, đặc biệt là ở gan mà còn ở đường thở [37,38]. Trục IL-17 tiền viêm có thể thúc đẩy sự tiến triển của NAFLD / MAFLD, và cả mức độ nghiêm trọng của COVID-19 [37, 38]. Sự hoạt hóa của trục IL-17 trong NAFLD / MAFLD, ngoài việc bổ sung với sự gia tăng của các cytokine tiền viêm bổ sung như IL-6 và TNF, xảy ra với sự mất cân bằng của các tập hợp con tế bào lympho T trợ giúp (Th17 / Treg) [37]. Bệnh nhân COVID-19 nhập viện có biểu hiện rối loạn điều hòa cân bằng tế bào lympho T, đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào Treg giảm so với những người không nhập viện [38]. Tổng hợp lại, những quan sát này cho thấy rằng sự mất cân bằng miễn dịch tế bào được mô tả trong NAFLD / MAFLD có thể dẫn đến COVID-19 nghiêm trọng, mặc dù vẫn cần nghiên cứu thêm để làm rõ khía cạnh này.

#### **5. Trạng thái tăng đông.**

Sự giải phóng cytokine bởi các tế bào tiền viêm có thể dẫn đến tăng cường sản xuất các phân tử tiền đông máu như yếu tố mô và yếu tố von Willebrand, với tình trạng tăng đông do đó gây ra huyết khối vi mạch / vĩ mô lan rộng [37, 38]. Bệnh nhân

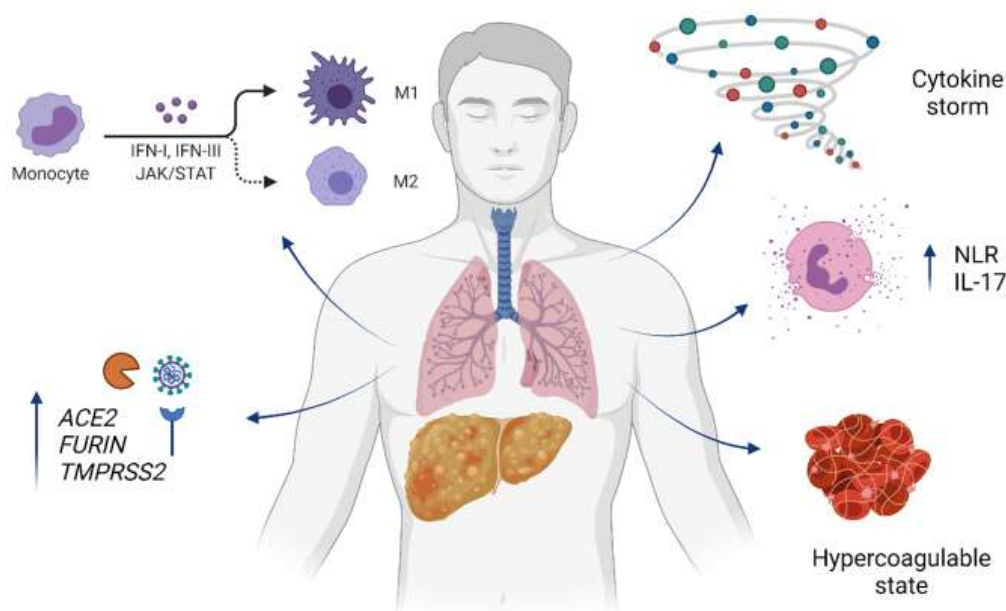


NAFLD / MAFLD có biểu hiện rối loạn đông máu, bao gồm tăng nồng độ tuần hoàn của cả yếu tố mô và yếu tố von Willebrand, cũng như tăng hoạt hóa tiêu cầu và nồng độ plasmatic của chất ức chế hoạt hóa plasminogen loại 1 (PAI-1) [37, 38]. Bệnh nhân COVID-19 bị ảnh hưởng bởi NAFLD / MAFLD có mức D-dimer lưu hành cao hơn so với những bệnh nhân không có NAFLD / MAFLD, cho thấy rằng trạng thái đông máu liên quan đến NAFLD / MAFLD có thể góp phần vào mức độ nghiêm trọng của COVID-19 [38]. Kết quả từ một nghiên cứu hồi cứu trên một nhóm thuần tập gồm các bệnh nhân COVID-19 cho thấy tỷ lệ mắc NAFLD / MAFLD cao hơn ở những bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu khi siêu âm doppler. [37]. Hơn nữa, mức nhập viện trung bình và nồng độ đỉnh D-dimer trong huyết thanh cao hơn ở bệnh nhân COVID-19 có NAFLD / MAFLD so với những bệnh nhân không có NAFLD / MAFLD [37]. Có thể hình dung được rằng COVID-19 có thể làm tăng thêm sản xuất các cytokine gây viêm ở các đối tượng NAFLD / MAFLD, với hậu quả là kích hoạt dòng chảy đông máu và huyết khối. Thật vậy, nghiên cứu mô học của các mạch phổi đã mô tả huyết khối lan rộng kèm theo bệnh lý vi mô ở bệnh nhân COVID-19, những bệnh nhân này cũng có biểu hiện nhiễm mỡ gan liên quan đến 50-60% nhu mô gan [37, 38]. Để xác nhận báo cáo này, một phân tích sau khi chết ở Ý cho thấy nhiễm mỡ gan và huyết khối phổi ở 55% và 73% bệnh nhân COVID-19, tương ứng [37, 38]. Những quan sát này cho thấy rằng các bệnh này có mối liên hệ với nhau, trạng thái tăng đông, tiền viêm thể hiện mối liên quan lẫn nhau, đưa đến tình trạng COVID-19 nghiêm trọng, góp phần vào sự hình thành huyết khối và sự tiến triển của bệnh.

## **V. KẾT LUẬN.**

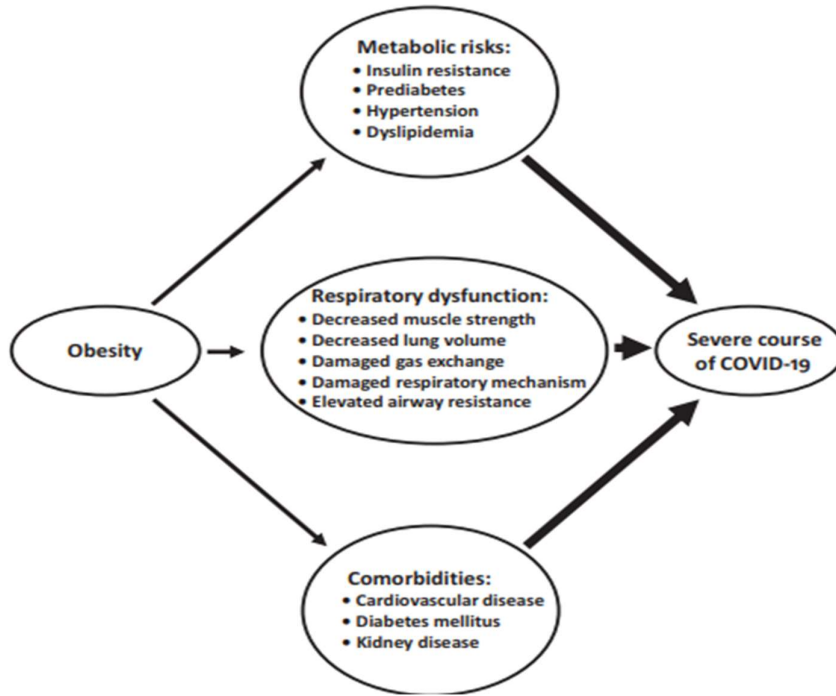
Vì COVID-19 có thể xuất hiện với bệnh nặng và tỷ lệ tử vong cao, một số nghiên cứu đã đề cập đến các yếu tố gây nguy cơ và các con đường cơ bản để xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao. Dạng nhiễm trùng SARS-CoV-2 nghiêm trọng xảy ra ở những người bị ảnh hưởng ban đầu bởi các bệnh chuyển hóa, bao gồm NAFLD / MAFLD. Viêm mức độ thấp mạn tính được cho là quá trình hàng đầu chính gây ra rối loạn điều hòa miễn dịch, cơn bão cytokine và tăng đông máu ở

bệnh nhân NAFLD / MAFLD với COVID-19. Ngoài việc được xem xét về các phương pháp điều trị cụ thể chống lại COVID-19, các đối tượng bị ảnh hưởng bởi NAFLD / MAFLD nên được thừa nhận trong số các nhóm có tình trạng y tế nguy cơ cao trong các chương trình tiêm chủng SARS-CoV-2. Mặc dù một số lo ngại đã được nêu ra về phản ứng với vắc-xin SARS-CoV-2, tiêm chủng COVID-19 mang lại hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD [37]. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu thêm để làm rõ liệu bệnh nhân NAFLD / MAFLD có được ưu tiên tiêm vắc xin SARS-CoV-2 hay không.

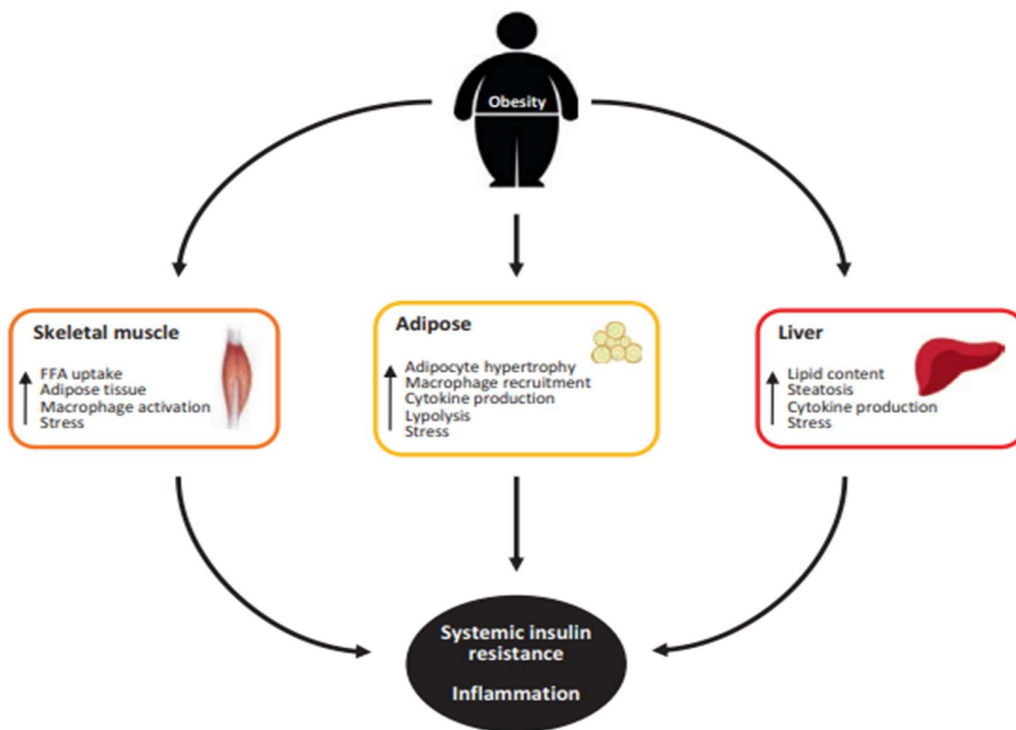


**Hình 1.** Cơ chế bệnh Coronavirus-19 (COVID-19) nghiêm trọng trong Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (hoặc liên quan đến chuyển hóa) (NAFLD / MAFLD). NAFLD / MAFLD có thể xuất hiện với sự biểu hiện quá mức hệ thống của các gen liên quan đến sự xâm nhập và phân cắt SARS-CoV-2 (chẳng hạn như ACE2, FURIN và TMPRSS2), sự phân cực qua trung gian interferon (IFN) của đại thực bào hướng tới kiểu hình M1 tiền viêm, tăng tuần hoàn mức độ của các cytokine tiền viêm, tăng tỷ lệ bạch cầu trung tính trên tế bào lympho (NLR) với sự hoạt

*hóa của trục interleukin-17 (IL-17) tiền viêm, và tăng cường sản xuất các phân tử tiền đông máu. Kết hợp với nhau, những con đường này làm tăng nhạy cảm với COVID-19 nặng ở bệnh nhân NAFLD / MAFLD.*



Hình 2 : Các bệnh đi kèm liên quan béo phì và cơ chế đối với mức độ trầm trọng của covid-19.



Hình 3: Ảnh hưởng của béo phì lên quá trình viêm và đề kháng Insulin- Tiên đoán sự trầm trọng của covid-19

**Bảng 1. Những yếu tố nguy cơ liên quan đến mức độ trầm trọng của bệnh nhân NAFLD/MAFLD với COVID-19**

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>Tài liệu tham khảo</b>
Béo phì	[37]
Tuổi trẻ hơn	[37]
Xơ hóa gan	[37]
IL-6 cao lúc nhập viện	[37,38]
Phái nam	[35]
Ferritin cao lúc nhập viện	[35]
EWS cao lúc nhập viện	[35]

COVID-19: Coronavirus Disease-19

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

MAFLD: Metabolic-Associated Fatty Liver Disease

IL-6: Interleukin-6

EWS: Early Warning Score

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19%2D%2D-11-march-2020>. Gen Open Remarks media Brief COVID-19 2020; Accessed online on 07 May, 2021.
2. Worldometer COVID-19 coronavirus pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed online on 07 May, 2021.
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450-452 [PMID: 32284615 DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9]

4. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603-605 [PMID: 32644129 DOI: 10.1001/jama.2020.12603]
5. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: 309-311 [PMID: 32558697 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808]
6. Ghoneim S, Butt MU, Hamid O, Shah A, Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study. *Metabol Open* 2020; 8: 100057 [PMID: 32924000 DOI: 10.1016/j.metop.2020.100057]
7. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24731669 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4]
8. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 32-42 [PMID: 27729660 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.147]
9. Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Arch Med Res* 2021; 52: 25-37 [PMID: 33336422 DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.11.010]
10. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]
11. Huang R, Zhu L, Wang J, Xue L, Liu L, Yan X, Huang S, Li Y, Yan X, Zhang B, Xu T, Li C, Ji F, Ming F, Zhao Y, Cheng J, Wang Y, Zhao H, Hong S, Chen K, Zhao XA, Zou L, Sang D, Shao H, Guan X, Chen X, Chen Y, Wei J, Zhu C, Wu C. Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2020 [PMID: 32838108 DOI: 10.1002/hep4.1592]
12. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 [PMID: 27062661 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004].

13. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020; 323: 1175-1183 [PMID: 32207804 DOI: 10.1001/jama.2020.2298]
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
15. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 16 [PMID: 32258520 DOI: 10.21037/tgh.2019.09.08]
16. Salvoza NC, Giraudi PJ, Tiribelli C, Rosso N. Sex differences in non-alcoholic fatty liver disease: hints for future management of disease. *Explor Med* 2020; 1: 51-74 [DOI: 10.37349/emed.2020.00005]
17. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 2019; 92: 82-97 [PMID: 30502373 DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014]
18. Younossi ZM, Henry L. The Impact of Obesity and Type 2 Diabetes on Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1714-1715 [PMID: 31599742 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000433]
19. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 88-98 [PMID: 29219149 DOI: 10.1038/nrendo.2017.151]
20. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531-544 [PMID: 30414863 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033]
21. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019; 92: 6-10 [PMID: 30253139 DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005]
22. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard.  
[https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwx9\\_4BRAHEiwApAt0zv9\\_o-](https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwx9_4BRAHEiwApAt0zv9_o-)

gc4Y31g9Mmx4jJ56WBZ8jwC1NhTcUar5dVc58mih0NGT3VRoC\_XEQAvD\_BwE. World Health Organ 2020. Accessed online on 28 May, 2021

23. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, Fry AM, Cannon DL, Chiang CF, Gibbons A, Krapianaya I, Morales-Betoulle M, Roguski K, Rasheed MAU, Freeman B, Lester S, Mills L, Carroll DS, Owen SM, Johnson JA, Semenova V, Blackmore C, Blog D, Chai SJ, Dunn A, Hand J, Jain S, Lindquist S, Lynfield R, Pritchard S, Sokol T, Sosa L, Turabelidze G, Watkins SM, Wiesman J, Williams RW, Yendell S, Schiffer J, Thornburg NJ. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020 [PMID: 32692365 DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4130]

24. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81: e16-e25 [PMID: 32335169 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021]

25. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA, Caforio ALP, Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020; 50: e13362 [PMID: 32796868 DOI: 10.1111/eci.13362]

26. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 867-869 [PMID: 32222956 DOI: 10.1007/s40618-020-01236-2]

27. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 257-261 [PMID: 32603481 DOI: 10.1002/jmv.26237]

28. Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, Bonora BM, Selmin E, Arcidiacono G, Pinelli S, Farnia F, Falaguasta D, Russo L, Voltan G, Mazzocut S, Costantini G, Ghirardini F, Tresso S, Cattelan AM, Vianello A, Avogaro A, Vettor R. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res*



Clin Pract 2020; 168: 108374 [PMID: 32805345 DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108374]

29. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. Clin Liver Dis (Hoboken ) 2021; 17: 23-28 [PMID: 33552482 DOI: 10.1002/cld.1045]

30. Medeiros AK, Barbisan CC, Cruz IR, de Araujo EM, Libanio BB, Albuquerque KS, Torres US. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. Abdom Radiol (NY) 2020; 45: 2748-2754 [PMID: 32683613 DOI: 10.1007/s00261-020-02648-7]

31. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. J Hepatol 2020; 73: 451-453 [PMID: 32278005 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044]

32. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, George J, Zheng MH. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19. Liver Int 2020; 40: 2160-2163 [PMID: 32573883 DOI: 10.1111/liv.14575]

33. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Zheng KI, Chen YP, Eslam M, George J, Zheng MH. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. Gut 2020; 69: 1545-1547 [PMID: 32414813 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321611]

34. Mushtaq K, Khan MU, Iqbal F, Alsoub DH, Chaudhry HS, Ata F, Iqbal P, Elfert K, Balaraju G, Almaslamani M, Al-Ejji K, AlKaabi S, Kamel YM. NAFLD is a predictor of liver injury in COVID-19 hospitalized patients but not of mortality, disease severity on the presentation or progression - The debate continues. J Hepatol 2021; 74: 482-484 [PMID: 33223215 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.006]

35. Forlano R, Mullish BH, Mukherjee SK, Nathwani R, Harlow C, Crook P, Judge R, Soubieres A, Middleton P, Daunt A, Perez-Guzman P, Selvapatt N, Lemoine M, Dhar A, Thursz MR, Nayagam S, Manousou P. In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-

19. PLoS One 2020; 15: e0240400 [PMID: 33031439 DOI: 10.1371/journal.pone.0240400]
36. Rui Huang et al. Clinical features of patients with covid 19 with Nonalcoholic Fatty Liver disease.-Hepatology Communications, vol 4, N12-2020
37. Francesco Bellanti and Gianluigi Vendemiale. Coronavirus Disease-19 and Non-alcoholic Fatty Liver Disease- World Journal of Hepatology-2021
38. Behnaz Abiri et al. Obesity of risk of covid-19 infection and severity : avaiable evidence and mechanisms. – Clinical, Biological and Molecular Aspects of covid-19- 2021