

Hướng dẫn thực hành lâm sàng của EASL–EASD–EASO về điều trị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu[☆]

Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL)*, Hiệp hội nghiên cứu bệnh đái tháo đường châu Âu (EASD) và Hiệp hội nghiên cứu béo phì châu Âu (EASO)

Mở đầu

Hướng dẫn thực hành lâm sàng đề xuất các khuyến cáo trong việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) và là công trình của một nỗ lực chung của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL), Hiệp hội nghiên cứu bệnh đái tháo đường châu Âu (EASD) và Hiệp hội nghiên cứu béo phì châu Âu (EASO). Các hướng dẫn này cập nhật một tuyên bố về quan điểm dựa trên Hội nghị đặc biệt của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) năm 2009.

Dữ liệu đã được truy xuất bởi sự tìm kiếm mở rộng cơ sở dữ liệu PubMed cho đến tháng 4 năm 2015. Các tuyên bố cuối cùng được phân độ theo mức độ chứng cứ và độ mạnh của khuyến cáo, có thể được điều chỉnh theo các quy định của địa phương và/hoặc năng lực của nhóm (Bảng 1). Đặc biệt, việc sàng lọc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở dân số có nguy cơ nên ở trong bối cảnh các nguồn lực hiện có, xem xét gánh nặng đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe quốc gia và các điều trị hiệu quả còn hạn chế hiện nay. Tài liệu này nhằm mục đích cho cả việc sử dụng thực hành lẫn thúc đẩy việc nghiên cứu và kiến thức về bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở người lớn, với sự tham chiếu đặc biệt đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở trẻ em bất cứ khi nào cần thiết. Mục đích cuối cùng là để cải thiện việc chăm sóc bệnh nhân và nhận thức về tầm quan trọng của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, hỗ trợ các bên liên quan trong quá trình đưa ra quyết định bằng cách cung cấp dữ liệu dựa trên chứng cứ và cũng đưa vào xem xét gánh nặng điều trị lâm sàng đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe.

I. Định nghĩa

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) được đặc trưng bởi sự tích tụ chất béo ở gan quá mức đi kèm với sự kháng insulin (IR) và được xác định bởi sự hiện diện của nhiễm mỡ ở > 5% tế bào gan theo phân tích mô học hoặc bởi phân đoạn chất béo theo mật độ proton (cung cấp một ước tính phỏng chừng về phần khối lượng chất béo ở gan) > 5,6% được đánh giá bằng quang phổ cộng hưởng từ proton (¹H-MRS) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) chọn lọc định lượng chất béo/nước. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu bao gồm hai tình trạng bệnh lý khác biệt với các tiên lượng khác nhau: gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFL) và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH); trường hợp thứ hai bao gồm một phổ rộng về mức độ nặng của bệnh, bao gồm xơ hóa, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) (Bảng 2).

Việc chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đòi hỏi loại trừ cả nguyên nhân thứ phát và việc uống rượu hàng ngày ≥ 30 g đối với nam giới và ≥ 20 g đối với phụ nữ. Việc uống rượu nhiều hơn giới hạn này chỉ ra bệnh gan do rượu. Mối quan hệ giữa rượu và tổn thương gan tùy thuộc vào một số đồng yếu tố (loại đồ uống có rượu, cách thức uống rượu, thời gian uống rượu, tính nhạy cảm cá nhân/di truyền), làm cho các ngưỡng định lượng bình thường ít nhất là tùy ý một phần. Đặc biệt, những bệnh nhân uống lượng rượu vừa phải vẫn

có thể dễ bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu nếu họ có các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa. Đáng lưu ý, tác động tổng thể của các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa đến tần suất nhiễm mỡ đường như cao hơn so với tác động tổng thể của rượu ở những bệnh nhân này. Chẩn đoán xác định viêm gan nhiễm mỡ không do rượu đòi hỏi phải sinh thiết gan.

Bảng 1. Phân độ chứng cứ được sử dụng trong Hướng dẫn thực hành lâm sàng của EASL–EASD–EASO đối với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) (phỏng theo hệ thống GRADE).

Phân độ chứng cứ	Chú thích	Ký hiệu
Chất lượng cao	Nghiên cứu thêm không có khả năng làm thay đổi sự tin tưởng của chúng tôi trong việc ước tính hiệu quả	A
Chất lượng trung bình	Nghiên cứu thêm có thể ảnh hưởng quan trọng đến sự tin tưởng của chúng tôi trong việc ước tính hiệu quả và có thể làm thay đổi sự ước tính hiệu quả	B
Chất lượng thấp hoặc rất thấp	Nghiên cứu thêm rất có khả năng ảnh hưởng quan trọng đến sự tin tưởng của chúng tôi trong việc ước tính hiệu quả và có thể làm thay đổi sự ước tính hiệu quả. Bất kỳ ước tính nào về hiệu quả đều không chắc chắn	C
Phân độ khuyến cáo	Chú thích	Ký hiệu
Khuyến cáo mạnh được bảo đảm	Các yếu tố ảnh hưởng đến độ mạnh của khuyến cáo bao gồm chất lượng chứng cứ, các kết quả quan trọng đối với bệnh nhân được giả định và chi phí	1
Khuyến cáo yếu hơn	Sự khác nhau trong những ưu tiên và giá trị, hoặc sự không chắc chắn nhiều hơn Khuyến cáo được tạo nên với sự kém chắc chắn; chi phí cao hơn hoặc sử dụng nguồn lực nhiều hơn	2

Bảng 2. Phổ của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) và các bệnh đồng thời.

Bệnh	Phân nhóm	Các bệnh đồng thời thường gặp nhất
Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD)*	Gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFL) <ul style="list-style-type: none"> • Nhiễm mỡ đơn thuần • Nhiễm mỡ và viêm tiểu thùy gan nhẹ 	<ul style="list-style-type: none"> ° Bệnh gan nhiễm mỡ do rượu (AFLD) ° Bệnh gan nhiễm mỡ do thuốc ° Gan nhiễm mỡ liên quan đến virus viêm gan C (genotype 3) ° Các trường hợp khác

Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) <ul style="list-style-type: none"> • Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu giai đoạn sớm: không xơ hóa hoặc xơ hóa nhẹ (F0-F1) • Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu kèm xơ hóa: Xơ hóa có ý nghĩa (\geq F2) hoặc tiến triển (\geq F3, bắc cầu) • Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu-Xơ gan (F4) Ung thư biểu mô tế bào gan	<ul style="list-style-type: none"> • Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô • Viêm gan tự miễn • Bệnh ở bụng • Bệnh Wilson • Teo mô mỡ do không có/giảm betalipoprotein máu • Thiếu năng tuyến yên, thiếu năng tuyến giáp • Thiếu ăn, dinh dưỡng đường tĩnh mạch • Sai sót bẩm sinh về chuyển hóa (Bệnh Wolman [thiếu hụt lysosomal acid lipase])
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Còn được gọi là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu nguyên phát và liên quan với các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa/các thành phần của hội chứng chuyển hóa:

1. Vòng eo $\geq 94/\geq 80$ cm đối với nam giới/phụ nữ người da trắng.
2. Huyết áp động mạch $\geq 130/85$ mmHg hoặc được điều trị đối với tăng huyết áp.
3. Glucose lúc đói ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) hoặc được điều trị đối với bệnh đái tháo đường type 2 (T2DM).
4. Triacylglycerol huyết thanh > 150 mg/dl ($>1,7$ mmol/l).
5. HDL cholesterol (cholesterol tỷ trọng cao) $< 40/50$ mg/dl đối với nam giới/phụ nữ ($< 1,0/< 1,3$ mmol/l).

* Còn được gọi là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) thứ phát. Lưu ý rằng bệnh gan nhiễm mỡ nguyên phát và thứ phát có thể tồn tại đồng thời ở từng bệnh nhân. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh gan nhiễm mỡ do rượu (AFLD) có thể tồn tại đồng thời ở những đối tượng có các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa và thói quen uống rượu trên giới hạn an toàn.

^ Có thể xảy ra trong trường hợp không xơ gan và không có bằng chứng mô học của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), nhưng có các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa cho thấy viêm gan nhiễm mỡ không do rượu "burned-out" (không hoạt động).

Khuyến cáo

- Những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về kháng insulin (IR) và/hoặc các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa (tức là béo phì hoặc hội chứng chuyển hóa [MetS]) nên được thực hiện các thủ thuật chẩn đoán về bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), tùy thuộc vào sự biểu hiện chất béo ở gan quá mức (**A1**)
- Những người bị nhiễm mỡ nên được sàng lọc về các nguyên nhân thứ phát của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bao gồm đánh giá cẩn thận về lượng rượu tiêu thụ. Nên luôn xem xét tương tác giữa lượng rượu tiêu thụ trung bình và các yếu tố chuyển hóa ở gan nhiễm mỡ (**A1**)
- Cần xác định các bệnh gan mạn tính khác có thể tồn tại đồng thời với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu vì điều này có thể dẫn đến tổn thương gan nặng hơn (**B1**)

II. Tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ mắc mới

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là rối loạn gan thường gặp nhất ở các nước phương Tây, ảnh hưởng đến 17–46% người lớn, với nhiều khác biệt tùy theo phương pháp chẩn đoán, tuổi, giới tính và chủng tộc. Bệnh song song với tỷ lệ lưu hành của hội chứng chuyển hóa (MetS) và các thành phần của nó, còn làm tăng nguy cơ bị bệnh tiến triển hơn, cả ở người lớn và trẻ em. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng hiện diện ở 7% người có cân nặng bình thường (gầy), thường gặp hơn ở nữ giới, lúc trẻ tuổi và có các enzym gan bình thường. Tuy nhiên, bệnh gan của họ có thể tiến triển.

Tỷ lệ mắc mới bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu hiếm khi được đánh giá. Tỷ lệ này là 20-86/1000 người-năm dựa trên sự tăng các enzym gan và/hoặc trên siêu âm (US), và 34/1000 người-năm bởi quang phổ cộng hưởng từ proton (¹H-MRS).

Sự cần thiết phải sàng lọc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trong cộng đồng đã được đặt thành vấn đề do chi phí xét nghiệm trực tiếp và gián tiếp cao, giá trị dự đoán của các xét nghiệm không xâm lấn thấp, nguy cơ của việc sinh thiết gan và thiếu các điều trị có hiệu quả. Tuy nhiên, dạng tiến triển của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (tức là viêm gan nhiễm mỡ không do rượu), đặc biệt khi đi kèm với xơ hóa tiến triển, nên được xác định ở những bệnh nhân có nguy cơ (> 50 tuổi, bệnh đái tháo đường type 2 [T2DM] hoặc có hội chứng chuyển hóa), do ý nghĩa về mặt tiên lượng. Các nghiên cứu về lợi ích chi phí được xác nhận đối với các chương trình sàng lọc mở rộng được hết sức mong đợi. Tương tự như vậy, mặc dù sự phân nhóm gia đình có xảy ra, việc sàng lọc theo gia đình thường không được khuyến cáo, ngoại trừ trường hợp có các bệnh di truyền đã được xác định (ví dụ thiếu hụt lysosomal acid lipase).

Khuyến cáo

- Nên sàng lọc tất cả những người bị nhiễm mỡ về các đặc điểm của hội chứng chuyển hóa, không phụ thuộc vào enzym gan. Tất cả những người có enzym gan bất thường dai dẳng nên được sàng lọc về bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, vì bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là lý do chính gây tăng enzym gan không mong muốn (**A1**)
- Ở những đối tượng bị bệnh béo phì hoặc hội chứng chuyển hóa, việc sàng lọc về bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu bằng xét nghiệm enzym gan và/hoặc siêu âm nên là một phần của việc kiểm tra thường quy. Ở những người có nguy cơ cao (> 50 tuổi, bệnh đái tháo đường type 2, có hội chứng chuyển hóa), khuyến cáo nên phát hiện trường hợp bệnh tiến triển (tức là viêm gan nhiễm mỡ không do rượu kèm xơ hóa) (**A2**)

III. Sinh bệnh học: Lối sống và gen

Một chế độ ăn nhiều calo, thừa chất béo (bão hòa), carbohydrat tinh chế, đồ uống ngọt có đường, lượng tiêu thụ fructose cao và chế độ ăn phương Tây, tất cả đều đi kèm với tăng cân và béo phì, và gần đây hơn là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Tiêu thụ nhiều fructose có thể làm tăng nguy cơ bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa tiến triển, mặc dù sự liên quan có thể bị nhầm lẫn do lượng tiêu thụ calo quá mức hoặc lối sống không lành mạnh và thói quen ít vận động thường gặp hơn trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.

Khuyến cáo

- Lối sống không lành mạnh đóng vai trò quan trọng trong sự xuất hiện và tiến triển của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Việc đánh giá chế độ ăn và thói quen hoạt động thể chất là một phần của việc sàng lọc toàn diện bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (A1)

Một số gen biến đổi di truyền của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đã được xác định, nhưng một số ít đã được xác nhận mạnh mẽ (Bảng 1 bổ sung). Sự liên quan di truyền đặc trưng nhất là với *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing 3), được xác định khởi đầu từ các nghiên cứu sự liên quan với toàn bộ genome và được xác nhận ở nhiều đoàn hệ và chủng tộc dưới dạng một gen biến đổi về mức độ nặng của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trên toàn bộ phổ của bệnh về mô học. Gần đây, gen *TM6SF2* (transmembrane 6 superfamily 2) đã được báo cáo là một gen biến đổi di truyền khác của bệnh và có thể có lợi ích lâm sàng hỗ trợ sự phân tầng nguy cơ đối với tỷ lệ mắc bệnh liên quan đến gan so với tỷ lệ mắc bệnh tim mạch.

Biến thể *PNPLA3 rs738409* cũng truyền tính nhạy cảm và ảnh hưởng đến mô hình mô học của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và sự xơ hóa ở trẻ em và thiếu niên béo phì. Một điểm số nguy cơ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu dựa trên 4 đa hình đã được xác nhận ở trẻ em béo phì có tăng enzym gan.

Khuyến cáo

- Những người mang các biến thể *PNPLA3* I148M và *TM6SF2* E167K có hàm lượng chất béo gan cao hơn và tăng nguy cơ bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu do các biến thể này không liên quan có hệ thống với các đặc điểm kháng insulin. Việc xác định genotype có thể được xem xét ở những bệnh nhân được chọn và các nghiên cứu lâm sàng nhưng không được khuyến cáo thường xuyên (B2)

IV. Sinh thiết

Sinh thiết gan là cần thiết để chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) và là thủ thuật duy nhất đáng tin cậy để chẩn đoán phân biệt gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFL) với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bất kể những hạn chế do thay đổi khi lấy mẫu.

Gan nhiễm mỡ không do rượu bao gồm: a) nhiễm mỡ đơn độc, b) nhiễm mỡ kèm viêm tiểu thùy gan hoặc khoảng cửa, không căng phòng tế bào gan, hoặc c) nhiễm mỡ kèm căng phòng tế bào gan nhưng không viêm. Chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ không do rượu đòi hỏi sự hiện diện đồng thời của nhiễm mỡ, căng phòng tế bào gan và viêm tiểu thùy gan. Các đặc điểm mô học khác có thể quan sát thấy trong viêm gan nhiễm mỡ không do rượu nhưng không cần thiết cho việc chẩn đoán: viêm khoảng cửa, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân, các thể Mallory-Denk, các thể tế bào của sự chết tế bào theo chương trình, các nhân không bào trong suốt, nhiễm mỡ vi không bào và ty thể khổng lồ. Xơ hóa quanh mao mạch hình sin cũng thường xảy ra, nhưng không phải là một phần của các tiêu chuẩn chẩn đoán; thuật ngữ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu “ranh giới” (“borderline”) gây nhầm lẫn, không cần thiết và nên được bỏ đi. Thuật toán FLIP được thiết kế theo thời gian làm tăng sự đồng thuận của người quan sát và xác định chính xác mức độ căng phòng tế bào gan. "Viêm gan nhiễm mỡ không

do rượu "burned-out" (không hoạt động) mô tả sự thoái lui của bệnh tiến triển (nhiễm mỡ, viêm hoặc căng phòng tế bào gan) ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa.

Hệ thống tính điểm số hoạt động của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAS) không nên được sử dụng để chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ không do rượu mà đúng hơn là để đánh giá mức độ nặng của bệnh, một khi chẩn đoán đã được thiết lập bằng cách đánh giá bệnh lý tổng thể. Mặc dù điểm số hoạt động của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có tương quan với đánh giá aminotransferase và mô hình cân bằng nội môi về sự kháng insulin (HOMA-IR) , chúng có giá trị tiên lượng thấp . Điểm số về nhiễm mỡ, hoạt động và xơ hóa (SAF) là một lựa chọn thay thế với độ tái lập tốt và cung cấp một mô tả chính xác và toàn diện hơn. Việc định giai đoạn xơ hóa tùy thuộc vào phân loại Kleiner (được sử dụng trong một mô hình đơn giản hóa về sự nhiễm mỡ, hoạt động và xơ hóa) .

Ở trẻ em, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu thể hiện nhiều đặc điểm được quan sát thấy ở người lớn, mặc dù sự phân bố các tổn thương có thể khác biệt. Viêm khoảng cửa là đặc điểm thường gặp, nhưng cũng có thể được quan sát thấy ở người lớn bị bệnh nặng hơn . Căng phòng tế bào gan và các thể Mallory-Denk chỉ thỉnh thoảng được quan sát thấy trong viêm gan nhiễm mỡ ở trẻ em, và viêm khoảng cửa mạn tính chiếm ưu thế . Dựa trên mô hình mô học đặc biệt, điểm số về mô học đặc hiệu (điểm số mô học trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở trẻ em - PNHS) đã được xác định nhằm phân loại tốt hơn về các trẻ em bị/không bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu .

V.Đánh giá không xâm lấn

Các chỉ điểm không xâm lấn nên nhằm mục đích: i) trong các cơ sở điều trị ban đầu, xác định nguy cơ của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở những người có tăng nguy cơ về chuyển hóa; ii) trong các cơ sở điều trị bậc hai và bậc ba, xác định những bệnh nhân có tiên lượng xấu hơn, ví dụ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu nghiêm trọng; iii) theo dõi tiến triển của bệnh; iv) dự đoán đáp ứng với các can thiệp điều trị. Đạt được những mục tiêu này có thể làm giảm sự cần thiết sinh thiết gan.

Nhiễm mỡ

Lý do căn bản. Sự nhiễm mỡ nên được ghi nhận bất cứ khi nào bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu bị nghi ngờ là bệnh nguyên phát hoặc là tình trạng đồng thời. Nó cũng dự đoán bệnh đái tháo đường, biến cố tim mạch và tăng huyết áp động mạch trong tương lai. Trong thực hành lâm sàng, định lượng hàm lượng chất béo không được quan tâm ngoại trừ dưới dạng một yếu tố đại diện cho hiệu quả điều trị, và do đó thường không được khuyến cáo.

Ở từng bệnh nhân, đặc biệt là ở các trung tâm điều trị bậc ba, sự nhiễm mỡ nên được xác định bằng chụp hình ảnh, tốt nhất là siêu âm, vì kỹ thuật này hiện có rộng rãi hơn và rẻ hơn tiêu chuẩn vàng là chụp cộng hưởng từ (MRI) (Bảng 2 bổ sung). Siêu âm có độ nhạy hạn chế và không phát hiện nhiễm mỡ một cách đáng tin cậy khi < 20% hoặc ở những người có chỉ số khối cơ thể (BMI) cao (> 40 kg/m²) . Mặc dù phụ thuộc vào người quan sát, siêu âm (hoặc chụp cắt lớp vi tính [CT] hoặc chụp cộng hưởng từ [MRI]) là kỹ thuật chẩn đoán mạnh mẽ nhiễm mỡ trung bình và nặng và cung cấp thông tin thêm về gan-mật, vì vậy siêu âm nên được thực hiện dưới dạng xét nghiệm chẩn đoán đầu tay. Tuy nhiên, đối với những nghiên cứu sàng lọc quy mô lớn hơn, các chỉ điểm sinh học trong huyết thanh được ưa thích hơn, do tính khả dụng và chi phí của việc chụp hình ảnh ảnh hưởng đáng kể đến tính khả thi (Bảng 3 bổ sung). Điểm số nhiễm mỡ được xác nhận tốt nhất là chỉ số gan nhiễm mỡ (FLI), điểm số

SteatoTest® và điểm số chất béo ở gan trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu; tất cả đều đã được xác nhận bên ngoài trong nhóm bệnh nhân nói chung hoặc ở những người béo phì độ 3 và dự đoán có tính thay đổi các kết quả/tỷ lệ tử vong do chuyển hóa, gan và tim mạch. Những điểm số này có liên quan với sự kháng insulin và dự đoán đáng tin cậy sự hiện diện, không phải mức độ nặng, của nhiễm mỡ. Một kỹ thuật chụp hình ảnh khác - thông số giảm âm được kiểm soát (CAP), có thể chẩn đoán sự nhiễm mỡ, nhưng khả năng còn hạn chế trong việc phân biệt các cấp độ về mô học và chưa bao giờ được so sánh với sự nhiễm mỡ được đo bằng quang phổ cộng hưởng từ proton (¹H-MRS). Ngoài ra, dữ liệu từ những nghiên cứu so sánh thông số giảm âm được kiểm soát với siêu âm không đi đến kết luận được. Do đó cần có thêm dữ liệu để xác định vai trò của thông số giảm âm được kiểm soát.

Khuyến cáo

- Siêu âm là thủ thuật chẩn đoán đầu tay được ưa thích hơn để chụp hình ảnh bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu vì nó cung cấp thông tin thêm cho chẩn đoán (**A1**)
- Bất cứ khi nào công cụ chụp hình ảnh không có sẵn hoặc không khả thi (ví dụ các nghiên cứu dịch tễ quy mô lớn), các chỉ điểm sinh học trong huyết thanh và điểm số là lựa chọn thay thế có thể chấp nhận được trong việc chẩn đoán nhiễm mỡ (**B2**)
- Ước tính định lượng chất béo trong gan có thể chỉ đạt được bằng kỹ thuật quang phổ cộng hưởng từ proton (¹H-MRS). Kỹ thuật này có giá trị trong các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu thực nghiệm nhưng đắt tiền và không được khuyến cáo trong bối cảnh lâm sàng (**A1**)

Gan nhiễm mỡ, Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)

Lý do căn bản. Việc chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ không do rượu cung cấp thông tin tiên lượng quan trọng và chỉ ra sự tăng nguy cơ tiến triển xơ hóa, xơ gan và có thể có bệnh gan đi kèm (ung thư biểu mô tế bào gan - HCC). Nó cũng có thể thúc đẩy theo dõi chặt chẽ hơn và có thể là một nhu cầu lớn hơn về điều trị mạnh hơn.

Các đánh giá lâm sàng, sinh hóa và chụp hình ảnh không thể phân biệt viêm gan nhiễm mỡ không do rượu với nhiễm mỡ. Các mảnh cytokeratin-18 (CK-18), được tạo ra trong quá trình chết của tế bào (các mảnh M65) hoặc chết tế bào theo chương trình (các mảnh M30), có độ chính xác vừa phải trong việc chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (độ nhạy 66%, tính đặc hiệu 82%). Những thay đổi về CK-18 song song với sự cải thiện về mô học nhưng không thể hiện tốt hơn so với alanine transaminase (ALT) trong việc xác định những người đáp ứng về mô học. Cho đến nay, các xét nghiệm không xâm lấn không được xác nhận trong việc chẩn đoán viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

Khuyến cáo

- Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu phải được chẩn đoán bằng sinh thiết gan cho thấy sự nhiễm mỡ, căng phồng tế bào gan và viêm tiểu thùy gan (**A1**)

Xơ hóa

Lý do căn bản. Xơ hóa là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong trường hợp bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và tương quan với các kết quả và tỷ lệ tử vong liên quan đến gan [24]. Sự hiện diện của xơ hóa tiên triển xác định bệnh nhân cần được nghiên cứu sâu về gan, bao gồm, trên cơ sở từng trường hợp, sinh thiết để khẳng định và các điều trị mạnh. Cũng cần theo dõi diễn tiến xơ hóa ở các khoảng thời gian thay đổi.

Nhiều chỉ điểm huyết thanh đã cho thấy độ chính xác về chẩn đoán chấp nhận được như được xác định bởi diện tích dưới đường cong đặc trưng hoạt động của bộ phận thu nhận (AUROC) > 0,8 (Bảng 3 bổ sung). Điểm số xơ hóa của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NFS) và chỉ số FIB-4 (fibrosis 4 calculator) đã được thẩm định bên ngoài ở những nhóm bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu khác biệt về chủng tộc, với các kết quả đồng nhất. Điểm số xơ hóa của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, chỉ số FIB-4, tăng xơ hóa gan (ELF) và FibroTest® dự đoán tỷ lệ tử vong toàn bộ, tỷ lệ tử vong tim mạch và tỷ lệ tử vong liên quan đến gan. Điểm số xơ hóa của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NFS) dự đoán đại tháo đường xảy ra bất ngờ và những thay đổi về NFS liên quan với tỷ lệ tử vong. Các xét nghiệm thể hiện tốt nhất trong việc phân biệt xơ hóa tiên triển (\geq F3) so với xơ hóa không tiên triển nhưng không có ý nghĩa (\geq F2) hoặc bất kỳ xơ hóa (\geq F1) so với không bị xơ hóa. Điều quan trọng là các giá trị dự đoán âm tính (NPV) để loại trừ xơ hóa nặng cao hơn so với các giá trị dự đoán dương tính tương ứng (PPV) [36,37]; do đó các xét nghiệm không xâm lấn có thể được sử dụng đáng tin cậy trong phân tầng nguy cơ hàng đầu để loại trừ bệnh nặng. Tuy nhiên, các giá trị dự đoán tùy thuộc vào tỷ lệ lưu hành và phần lớn các nghiên cứu này đã được tiến hành ở các trung tâm bậc ba là nơi xác suất xơ hóa tiên triển trước xét nghiệm cao hơn so với trong cộng đồng.

Trong số các kỹ thuật chụp hình ảnh, kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua thể hiện tốt hơn đối với xơ gan (F4) so với xơ hóa nặng (F3). Kỹ thuật đo độ đàn hồi có tỷ lệ kết quả dương tính giả cao hơn so với các kết quả âm tính giả và giá trị dự đoán âm tính (NPV) cao hơn so với giá trị dự đoán dương tính (PPV), do đó khả năng chẩn đoán xơ hóa bắt đầu hoặc xơ gan không đủ cho việc đưa ra quyết định lâm sàng. Nhược điểm chính của kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua là các kết quả không đáng tin cậy khi có chỉ số khối cơ thể (BMI) cao và/hoặc độ dày nếp gấp ngực cao. Trong một loạt khảo sát ở người châu Âu không chọn lọc, quy mô lớn, lên đến 20% những trường hợp thăm khám đã có kết quả không đáng tin cậy, chủ yếu ở những bệnh nhân béo phì bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Đầu dò XL nên được sử dụng ở những bệnh nhân này để giảm tỷ lệ thất bại mà vẫn còn cao (35%).

Không có sự đồng thuận về các ngưỡng hoặc chiến lược để sử dụng trong thực hành lâm sàng khi cố gắng để tránh sinh thiết gan. Một số dữ liệu cho thấy sự kết hợp kỹ thuật đo độ đàn hồi và các chỉ điểm huyết thanh thể hiện tốt hơn so với chỉ dùng một trong hai kỹ thuật. Điều quan trọng là dữ liệu theo thời gian tương quan với những thay đổi về mức độ nặng theo mô học và trong các phép đo không xâm lấn là cần thiết khẩn cấp.

Khuyến cáo

- Các chỉ điểm sinh học và điểm số xơ hóa, cũng như đo độ đàn hồi thoáng qua, là những thủ thuật không xâm lấn chấp nhận được trong việc xác định các trường hợp có nguy cơ xơ hóa/xơ gan tiên triển thấp (**A2**). Việc kết hợp các chỉ điểm sinh học/điểm số xơ hóa và đo độ đàn hồi thoáng qua có thể đưa đến bổ sung tính chính xác cho chẩn đoán và có thể tránh phải thực hiện một số trường hợp sinh thiết gan để chẩn đoán (**B2**)

- Theo dõi sự tiến triển xơ hóa trong thực hành lâm sàng có thể dựa trên sự kết hợp của các chỉ điểm sinh học/điểm số xơ hóa và đo độ đàn hồi thoáng qua, mặc dù chiến lược này đòi hỏi phải có sự thẩm định (**C2**)
- Việc xác định xơ hóa hoặc xơ gan tiến triển bằng các chỉ điểm sinh học huyết thanh/điểm số xơ hóa và/hoặc đo độ đàn hồi thoáng qua ít chính xác và cần phải được khẳng định bằng sinh thiết gan, theo bối cảnh lâm sàng (**B2**)
- Ở những bệnh nhân được lựa chọn có nguy cơ cao tiến triển bệnh gan, việc theo dõi nên bao gồm sinh thiết gan lặp lại sau ít nhất 5 năm theo dõi (**C2**)

Xét nghiệm không xâm lấn trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ở trẻ em

Bản tuyên bố về quan điểm của Hội Tiêu hóa, Gan học và Dinh dưỡng Nhi khoa châu Âu (ESPGHAN), Ủy ban Gan học gần đây đã mô tả các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở trẻ em. Ở trẻ em béo phì, nên luôn nghi ngờ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu: nồng độ aminotransferase tăng và khả năng tăng âm ở gan đáng đánh giá sâu hơn và loại trừ các nguyên nhân khác về bệnh gan. Do độ nhạy kém của các xét nghiệm này ở trẻ em thừa cân/béo phì, các chỉ điểm không xâm lấn và những kỹ thuật chụp hình ảnh là bước chẩn đoán đầu tiên.

Khuyến cáo

- Ở trẻ em, các kỹ thuật dự đoán xơ hóa, bao gồm đo độ đàn hồi, chụp hình ảnh theo kỹ thuật tạo hình xung lực xạ âm (ARFI) và các chỉ điểm sinh học huyết thanh có thể giúp làm giảm số lượng sinh thiết (**B2**)

VI. Rối loạn chuyển hóa thường gặp liên quan với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD)

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có liên quan chặt chẽ với kháng insulin không chỉ ở gan mà còn ở cơ và các mô mỡ, và còn với hội chứng chuyển hóa, được xác định là một nhóm của bất kỳ 3 trong 5 đặc điểm sau đi kèm với kháng insulin: giảm dung nạp glucose lúc đói (IFG) hoặc bệnh đái tháo đường type 2, tăng triglycerid máu, giảm lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-cholesterol) (điều chỉnh theo giới), tăng vòng eo (điều chỉnh theo chủng tộc) và huyết áp cao. Do tất cả các thành phần của hội chứng chuyển hóa tương quan với hàm lượng chất béo ở gan, không phụ thuộc vào chỉ số khối cơ thể, sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa ở bất kỳ bệnh nhân nào nên dẫn đến một đánh giá về nguy cơ bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và ngược lại sự hiện diện của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu nên dẫn đến một đánh giá tất cả các thành phần của hội chứng chuyển hóa.

Sự tích tụ triacylglycerol ở gan đi kèm với chuyển hóa năng lượng ở gan bất thường và giảm ức chế sản xuất glucose ở gan và lipoprotein tỷ trọng rất thấp qua trung gian insulin, dẫn đến tăng đường huyết, tăng triglycerid máu và tăng insulin máu. Ở những người không bị đái tháo đường, sản phẩm glucose lúc đói (tính bằng mmol/l) và insulin (tính bằng mU/ml), chia cho 22,5 (HOMA-IR) có thể đóng vai trò như là đại diện cho sự kháng insulin [48] và do đó là một lựa chọn thay thế chấp nhận được cho xét nghiệm động học đất tiên hơn và tốn thời gian hơn. Sự tiến triển của bệnh gan có liên quan với các bất thường về chuyển hóa tồn tại dai dẳng hoặc xấu đi, bao gồm HOMA-IR. Tuy nhiên, giá trị của HOMA-IR tùy thuộc vào khả

năng tiết insulin để thích ứng với kháng insulin, đặt ra vấn đề về tính phù hợp của nó trong trường hợp đái tháo đường rõ rệt. Hơn nữa, các xét nghiệm đo insulin rất thay đổi và không có sự đồng thuận nào về ngưỡng xác định kháng insulin bằng cách sử dụng HOMA-IR.

Khuyến cáo

- HOMA-IR cung cấp một ước tính đại diện về kháng insulin ở những người không bị đái tháo đường và do đó có thể được khuyến cáo với điều kiện là các giá trị tham chiếu đã được thiết lập (**A1**)
- HOMA-IR có sử dụng hạn chế đối với việc chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa. Nó có thể khẳng định độ nhạy insulin thay đổi, do đó ủng hộ chẩn đoán bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu liên quan với kháng insulin trong trường hợp không chắc chắn về mặt chẩn đoán (ví dụ nhiễm mỡ được xác định bằng siêu âm với thể trọng bình thường) (**B2**)
- Trong thời gian theo dõi, HOMA-IR có thể giúp xác định các bệnh nhân có nguy cơ bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu hoặc sự tiến triển xơ hóa ở những trường hợp được chọn. Sự cải thiện HOMA-IR trong giảm cân có thể chỉ ra sự cải thiện về chuyển hóa có thể có lợi đối với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (**C2**)

Béo phì

Chỉ số khối cơ thể và vòng eo, một đo lường về béo phì nội tạng, liên quan rõ rệt với sự hiện diện của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và dự đoán bệnh tiến triển, đặc biệt ở người cao tuổi. Một tỷ lệ lớn các bệnh nhân xơ gan không rõ nguồn gốc có tỷ lệ cao các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa, cho thấy đa số các trường hợp xơ gan không rõ nguồn gốc là viêm gan nhiễm mỡ không do rượu "burned-out" (không hoạt động). Các bệnh đi kèm thường gặp của béo phì, như đái tháo đường type 2 và ngưng thở lúc ngủ, hội chứng buồng trứng đa nang và các rối loạn nội tiết khác (giảm năng tuyến sinh dục), đưa đến tỷ lệ lưu hành và mức độ nặng của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cao hơn.

Điều quan trọng là các bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể $< 30 \text{ kg/m}^2$ (hoặc thậm chí $< 25 \text{ kg/m}^2$) nhưng có sự tích tụ chất béo nội tạng hoặc mô mỡ rối loạn chức năng có thể biểu hiện bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có/không có các enzym bất thường [44,55]. Khái niệm những người béo phì "khỏe mạnh về chuyển hóa" hiện đang được sử dụng nên được xem xét thận trọng do họ có thể cho thấy biểu hiện gen tương đồng với những bệnh nhân béo phì bị thay đổi về chuyển hóa và có thể có xét nghiệm gan thay đổi và các kết quả sức khỏe bất lợi khi được khảo sát theo thời gian.

Khuyến cáo

- Theo dõi là điều bắt buộc đối với trường hợp béo phì, đó là phenotype chính và là tình trạng nguy cơ đối bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, được thúc đẩy bởi sự kháng insulin và cũng làm tăng nguy cơ bệnh tiến triển (**A1**)
- Hầu hết những người gầy bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cho thấy sự kháng insulin và sự phân bố chất béo cơ thể bị biến đổi mặc dù họ có rối loạn chuyển hóa ít nặng hơn so với những người thừa cân bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Tuy nhiên, cần theo dõi do tiến triển bệnh có thể có (**B2**)

Bệnh đái tháo đường

Những bệnh nhân đái tháo đường type 2 là người kháng insulin, thường béo phì, rối loạn lipid máu, cho thấy tăng enzym gan và có xu hướng tích tụ chất béo ở gan không phụ thuộc vào chỉ số khối cơ thể. Tỷ lệ lưu hành bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng cao hơn ở những người có nguy cơ bị đái tháo đường type 2, được xác định là glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) 5,7-6,4% (38,8-46,4 mmol/mol), giảm dung nạp glucose lúc đói (IFG) (glucose lúc đói: 100–125 mg/dl [5,55–6,94 mmol/l]) và/hoặc giảm dung nạp glucose (IGT; glucose: 140–199 mg/dl [7,77–11,04 mmol/l]) tại thời điểm 2 giờ của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống [OGTT] với 75 g). Nguy cơ đái tháo đường và đái tháo đường type 2 liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, tiến triển đến viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ hóa tiến triển và phát triển ung thư biểu mô tế bào gan, không phụ thuộc vào các enzym gan. Ngược lại, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu được xác định bằng siêu âm liên quan với nguy cơ gấp 2-5 lần về phát triển đái tháo đường type 2 sau khi điều chỉnh đối với một số yếu tố gây rối loạn chuyển hóa và lối sống. Do đó nên thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống chuẩn hóa với 75 g đối với những người có tăng nguy cơ bị bệnh đái tháo đường.

Điều trị bằng insulin làm tăng lượng chất béo trong cơ thể, nhưng nó dường như không thúc đẩy hoặc làm xấu đi bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở những bệnh nhân đái tháo đường. Trong khi việc truyền insulin cấp thời làm tăng hàm lượng chất béo ở gan phụ thuộc liều ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2, việc điều trị bằng insulin lâu dài cải thiện sự kháng insulin của mô mỡ và do đó làm giảm dòng acid béo không este hóa và hàm lượng chất béo ở gan.

Khuyến cáo

- Ở những người bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, việc sàng lọc bệnh đái tháo đường là điều bắt buộc, bằng cách xác định glucose máu lúc đói hoặc ngẫu nhiên hoặc HbA1c (**A1**) và nếu có sẵn thì thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống [OGTT] chuẩn hóa với 75 g ở những nhóm có nguy cơ cao (**B1**)
- Ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2, sự hiện diện của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu nên được xem xét bất kể nồng độ enzym gan, vì những bệnh nhân đái tháo đường type 2 có nguy cơ cao về tiến triển bệnh (**A2**)

VII.Thuật toán và theo dõi chẩn đoán

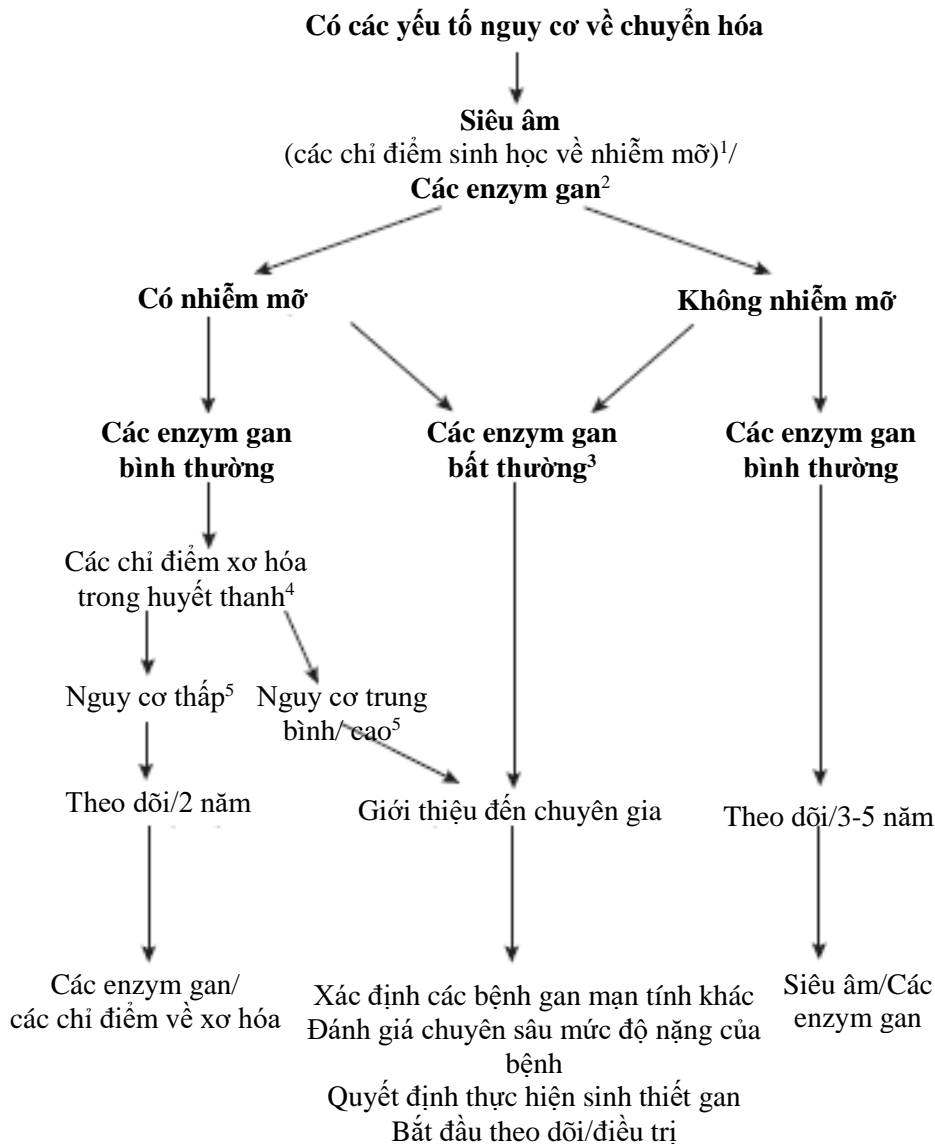
Việc tình cờ phát hiện nhiễm mỡ nên dẫn đến đánh giá toàn diện tiền sử gia đình và cá nhân về các bệnh liên quan với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và loại trừ các nguyên nhân thứ phát của nhiễm mỡ. Kiểm tra về chuyển hóa phải bao gồm đánh giá thận trọng tất cả các thành phần của hội chứng chuyển hóa. Tương tự như vậy, sự hiện diện của béo phì/đái tháo đường type 2 hoặc sự phát hiện tình cờ về tăng enzym gan ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa nên thúc đẩy việc sàng lọc không xâm lấn để dự đoán nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa (Bảng 3).

Các chỉ điểm thay thế của xơ hóa (NFS, FIB-4, ELF hoặc FibroTest) nên được tính toán đối với mỗi bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu để loại trừ xơ hóa có ý nghĩa ($\geq F2$). Nếu không thể loại trừ xơ hóa có ý nghĩa, các bệnh nhân nên được giới thiệu đến một phòng khám chuyên về gan để đo độ đàn hồi thoáng qua; nếu xác định xơ gan có ý nghĩa, nên thực hiện chẩn đoán cuối cùng bằng sinh thiết gan (Hình 1). Tất cả các trường hợp đái tháo đường hoặc có nguy cơ đái tháo đường nên được giới thiệu đến một phòng khám chuyên về đái tháo đường để được điều trị tối ưu. Những trường hợp tăng nguy cơ đái tháo đường nên được đưa vào trong chương trình thay đổi lối sống có cấu trúc. Những trường hợp béo phì nên đưa bệnh nhân vào một chương trình giảm cân có cấu trúc/hoặc giới thiệu đến một chuyên gia về chứng béo phì. Cuối cùng, tất cả các trường hợp nên được kiểm tra toàn diện về bệnh tim mạch (CVD).

Bảng 3. Đề cương đánh giá toàn diện các bệnh nhân nghi ngờ bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD).

Mức độ	Biên số
Khởi đầu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lượng rượu tiêu thụ: < 20 g/ngày (phụ nữ), < 30 g/ngày (nam giới) 2. Tiền sử cá nhân và gia đình về bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và bệnh tim mạch (CVD) 3. Chỉ số khối cơ thể (BMI), vòng eo, thay đổi về thể trọng 4. Nhiễm virus viêm gan B/viêm gan C 5. Tiền sử dùng thuốc liên quan đến nhiễm mỡ 6. Các enzym gan (aspartate và alanine transaminases (γ-glutamyl-transpeptidase)) 7. Glucose máu lúc đói, HbA1c, nghiệm pháp tăng đường huyết đường uống (OGTT), (insulin lúc đói [HOMA-IR]) 8. Đếm huyết cầu toàn phần 9. Cholesterol toàn phần và cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-cholesterol), triacylglycerol, acid uric trong huyết thanh 10. Siêu âm (nếu nghi ngờ tăng enzym gan)
Mở rộng*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Xét nghiệm độ bão hòa ferritin và transferrin 2. Xét nghiệm về bệnh ở bụng và bệnh tuyến giáp, hội chứng buồng trứng đa nang 3. Xét nghiệm phát hiện tăng enzym gan (bệnh Wilson, bệnh tự miễn, thiếu hụt α1-antitrypsin)

*Theo xác suất ưu tiên hoặc đánh giá lâm sàng.



Hình 1. Sơ đồ quy trình chẩn đoán để đánh giá và theo dõi mức độ nặng của bệnh khi có nghi ngờ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) và các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa. ¹Các chỉ điểm sinh học về nhiễm mỡ: Chỉ số gan nhiễm mỡ, SteatoTest, Thang điểm nhiễm mỡ của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (xem Bảng). ²Các xét nghiệm gan: ALT, AST, γ GT. ³Bất kỳ trường hợp tăng ALT, AST hoặc γ GT. ⁴Các chỉ điểm xơ hóa trong huyết thanh: Thang điểm xơ hóa của NAFLD, FIB-4, các xét nghiệm bán trên thị trường (FibroTest, FibroMeter, ELF). ⁵Nguy cơ thấp: chỉ ra không xơ hóa hoặc xơ hóa nhẹ; Nguy cơ trung bình/cao: chỉ ra xơ hóa có ý nghĩa hoặc xơ gan (xem các Bảng).

Việc theo dõi tối ưu những bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu vẫn chưa xác định. Nguy cơ tiến triển cả bệnh gan và các tình trạng chuyển hóa có từ trước cũng như chi phí và khối lượng công việc đối với các chuyên viên y tế cần phải được xem xét. Việc theo dõi nên bao gồm xét nghiệm sinh hóa thường quy, đánh giá các bệnh đi kèm và theo dõi không xâm lấn về sự xơ hóa. Những bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ không do rượu không có các yếu tố nguy cơ chuyển hóa xấu đi, nên được theo dõi ở các khoảng thời gian 2–3 năm. Những bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và/hoặc xơ hóa nên được theo dõi hàng năm, những bệnh nhân xơ gan liên quan đến viêm gan nhiễm mỡ không do rượu nên

được theo dõi ở những khoảng thời gian 6 tháng. Nếu được chỉ định trên cơ sở từng trường hợp, sinh thiết gan có thể được lặp lại sau 5 năm.

VIII. Lịch sử tự nhiên và biến chứng

Sự tiến triển bệnh

Nói chung, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là bệnh tiến triển chậm, cả ở người lớn và trẻ em, nhưng xơ hóa tiến triển nhanh ở 20% trường hợp. Tỷ lệ tiến triển tương ứng với 1 giai đoạn xơ hóa mỗi 14 năm ở gan nhiễm mỡ không do rượu và mỗi 7 năm ở viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và tăng gấp đôi bởi tăng huyết áp động mạch. Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu đi kèm với tỷ lệ tử vong chuẩn hóa tăng lên so với nhóm bệnh nhân nói chung và bệnh gan là nguyên nhân thường gặp thứ ba gây ra tử vong sau bệnh tim mạch và ung thư. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu được chẩn đoán bằng siêu âm không đi kèm với tỷ lệ tử vong tăng, giả định là do sự tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa là hiếm gặp đối với nhiễm mỡ đơn thuần.

Khuyến cáo

- Những bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ không do rượu bị xơ hóa đi kèm với tăng huyết áp nên được theo dõi chặt chẽ do nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn (**B1**)

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở trẻ em là mối quan tâm do khả năng có các biến chứng nặng liên quan đến gan muộn về sau. Xơ gan liên quan đến viêm gan nhiễm mỡ không do rượu đã được báo cáo xuất hiện sớm từ 8 tuổi.

Bệnh tim mạch

Tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ mắc mới bệnh tim mạch cao hơn trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu so với các đối chứng phù hợp và được thúc đẩy bởi sự kết hợp giữa bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và những thành phần của hội chứng chuyển hóa (Bảng 4 bổ sung). Bệnh tim mạch là nguyên nhân gây tử vong thường gặp hơn so với bệnh gan trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Trong hầu hết các nghiên cứu, các chỉ điểm sinh hóa của xơ vữa động mạch (giảm HDL cholesterol, tăng triacylglycerol) hoặc viêm (protein phản ứng C (CRP) nhạy cảm cao), và tăng nồng độ của yếu tố trợ đông/prothrombin thường gặp hơn trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu so với ở những người không bị nhiễm mỡ. Các tổn thương tiền xơ vữa động mạch như tăng độ dày nội trung mạc động mạch cảnh; vôi hóa động mạch vành, động mạch chủ bụng và van động mạch chủ; rối loạn chức năng nội mô và không đáp ứng về chức năng của thành động mạch thường gặp hơn ở bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và, trong một số nghiên cứu, tương quan với mức độ nặng về mô học. Những khiếm khuyết khác như bất thường về siêu âm tim và điện tâm đồ (ECG) và thay đổi chuyển hóa năng lượng ở tim cũng đã được mô tả. Chúng không phụ thuộc nhiều vào các yếu tố nguy cơ truyền thống, thời gian mắc bệnh đái tháo đường, sự kiểm soát đường huyết, việc điều trị bằng thuốc và các thành phần của hội chứng chuyển hóa. Trong nhóm bệnh nhân nói chung, nhiễm mỡ được phát hiện bằng siêu âm và những chỉ điểm đại diện của nó (ví dụ chỉ số gan nhiễm mỡ - FLI) đi kèm với nguy cơ cao hơn về tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch trong thời gian dài, và nguy cơ tăng thêm ở bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa tiến triển.

Sự đồng thuận chung là bệnh tim mạch nên được xác định ở bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu bất kể sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ truyền thống. Ngược lại, việc sàng lọc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu nên được thực hiện ở những người có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao. Mối liên quan giữa γ -glutamyltransferase (GGT) trong huyết thanh và tỷ lệ mắc mới bệnh tim mạch đã được thiết lập theo thời gian mặc dù nó không đủ cho việc thiết lập các đề cương theo dõi. Đáng chú ý là các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch và chuyển hóa cũng được báo cáo ở thiếu niên và trẻ em bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu .

Khuyến cáo

- Các biến chứng tim mạch thường quyết định kết quả của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và việc sàng lọc hệ tim mạch là điều bắt buộc ở tất cả mọi người, ít nhất là bằng việc đánh giá yếu tố nguy cơ chi tiết (**A1**)

Ung thư biểu mô tế bào gan

Các nghiên cứu dịch tễ quy mô lớn đã liên kết lại chứng béo phì và bệnh đái tháo đường type 2 với nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan và sự xảy ra ung thư biểu mô tế bào gan cũng đã được báo cáo ở bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu/xơ gan không rõ nguồn gốc. Tỷ lệ mắc mới tích lũy ung thư biểu mô tế bào gan liên quan với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (cao hơn > 10 lần ở đái tháo đường type 2 và béo phì) thay đổi tùy theo nhóm bệnh nhân nghiên cứu (tiền sử tự nhiên, dựa trên nhóm bệnh nhân so với các đoàn hệ dựa trên lâm sàng có/không có xơ hóa hoặc xơ gan) từ 7,6% lúc 5 năm ở những người bị xơ hóa nặng hoặc xơ gan đến chỉ 2,5% ở một loạt lớn hơn được theo dõi trong 5,6 năm .

Vào lúc chẩn đoán, những bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan liên quan với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu lớn tuổi hơn những bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan không liên quan với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, có nhiều bệnh đi kèm ngoài gan hơn nhưng tỷ lệ mắc mới xơ gan thấp hơn (chỉ 2/3 các trường hợp) (Bảng 5 bổ sung). Tuy nhiên, ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có thể được chẩn đoán ở những giai đoạn tiến triển hơn, do sự theo dõi có hệ thống ít hơn và được điều trị ít hơn. Dữ liệu mâu thuẫn đã được báo cáo về sự sống còn. Hiện nay, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là chỉ định hàng thứ hai về ghép gan liên quan đến ung thư biểu mô tế bào gan ở Mỹ .

Số lượng lớn các trường hợp mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan làm cho việc theo dõi có hệ thống phần lớn không thể thực hiện được. Các đa hình của gen *PNPLA3* rs738409 C>G có liên quan với tăng nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan và có thể cung cấp phân tầng nguy cơ theo bệnh nhân để theo dõi ung thư biểu mô tế bào gan chi tiết trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu nhưng vẫn chưa được xem xét về mặt chi phí-hiệu quả (Bảng 1 bổ sung).

Khuyến cáo

- Mặc dù bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là một yếu tố nguy cơ đối với ung thư biểu mô tế bào gan, nó cũng có thể phát triển trong giai đoạn tiền xơ gan, và nguy cơ này tăng thêm do sự hiện diện của đa hình *PNPLA3* rs738409 C>G, hiện nay không có bất kỳ khuyến cáo nào có thể được đưa ra về thời gian theo dõi và về chi phí-hiệu quả (**B1**)

Các rối loạn ngoài gan khác

Bệnh thận mạn tính (CKD) có thể được phát hiện ở 20-50% bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), đặc biệt là trong viêm gan nhiễm mỡ không do rượu được chứng minh bằng sinh thiết. Bệnh gan nhiễm mỡ được xác định bằng siêu âm mang nguy cơ bệnh thận mạn tính xảy ra bất ngờ được điều chỉnh gấp 1,5-2 lần trong bệnh đái tháo đường type 1.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng liên quan với ung thư đại-trực tràng [81], bệnh xương do chuyển hóa (thiếu hụt vitamin D, loãng xương) [62,82] và các bệnh chuyển hóa hiếm gặp (loạn dưỡng mỡ, bệnh dự trữ glycogen).

IX. Điều trị

Lý do căn bản. Việc điều trị thành công viêm gan nhiễm mỡ không do rượu cải thiện các kết quả, tức là làm giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, làm giảm tiến triển đến xơ gan hoặc ung thư biểu mô tế bào gan. Việc giải quyết các tổn thương mô học xác định viêm gan nhiễm mỡ không do rượu hiện nay được chấp nhận là một tiêu chí thay thế, đặc biệt là trong các thử nghiệm lâm sàng. Chỉ có một vài thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được thiết kế thích hợp, với sự cải thiện/thoái lui viêm hoại tử gan và/hoặc xơ hóa như là kết quả chính (Bảng 4).

Thay đổi chế độ ăn và lối sống

Lý do căn bản. Bằng chứng dịch tễ học cho thấy mối quan hệ chặt chẽ giữa lối sống không lành mạnh và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, làm cho việc điều chỉnh lối sống là bắt buộc ở tất cả các bệnh nhân (Bảng 5). Đáng lưu ý, việc uống rượu hàng ngày lên đến 30 g (nam giới) hoặc 20 g (phụ nữ) không đủ để gây ra nhiễm mỡ do rượu và thậm chí có thể bảo vệ chống lại bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa khi so với kiêng rượu hoàn toàn.

Sự giảm cân với lượng tương đối nhỏ làm giảm chất béo ở gan và cải thiện kháng insulin ở gan. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng thí điểm về liệu pháp nhận thức-hành vi, sự can thiệp lối sống đã đưa đến kết quả giảm cân nhiều hơn, làm giảm thường xuyên hơn về viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và giảm bớt nhiều hơn mức ranh giới ($p = 0,05$) về điểm số NAS (điểm số hoạt động của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu). Trong một phân tích hậu kiểm (post hoc), sự giảm cân $\geq 7\%$ đã đi kèm với sự cải thiện về mô học. Trong một nghiên cứu 12 tháng không có đối chứng với 261 trường hợp sinh thiết theo cặp, sự giảm cân được tạo ra bởi lối sống đã đi kèm với giảm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (25% tổng số các trường hợp) mà không làm cho sự xơ hóa xấu đi.

Những tiếp cận thực tế kết hợp việc hạn chế về chế độ ăn với tăng dần các bài tập luyện aerobic/tập luyện sức chịu đựng được ưa thích hơn và nên được điều chỉnh theo từng cá nhân. Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng dài hạn đối với tiền sử tự nhiên của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.

Bảng 5. Các yếu tố của cách tiếp cận lối sống toàn diện với việc điều trị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD).

Lĩnh vực	Can thiệp đề nghị	Tài liệu y văn hỗ trợ
Hạn chế về	• Khiếm khuyết năng lượng 500-	Hạn chế calo thúc đẩy giảm cân và

năng lượng	<p>1000 kcal, để tạo ra sự giảm cân 500-1000 g/tuần</p> <ul style="list-style-type: none"> Mục tiêu giảm cân tổng cộng 7-10% Tiếp cận duy trì dài hạn, kết hợp hoạt động thể chất theo nguyên tắc của điều trị nhận thức-hành vi 	<p>giảm chất béo ở gan, không phụ thuộc vào thành phần chất dinh dưỡng đa lượng trong chế độ ăn</p> <p>Một sự can thiệp mạnh mẽ về lối sống trong 12 tháng với sự giảm cân trung bình 8% dẫn đến giảm có ý nghĩa bệnh gan nhiễm mỡ</p> <p>Chất béo ở gan tăng lên cùng với sự tích tụ chất béo toàn thân, nhưng phần lớn các ảnh hưởng có lợi về chuyển hóa được duy trì và sự tiến triển thành bệnh đái tháo đường type 1 được làm chậm lại .</p> <p>Việc tuân thủ chế độ ăn vùng Địa Trung Hải đã được báo cáo làm giảm chất béo ở gan được xác định bằng kỹ thuật quang phổ cộng hưởng từ proton (¹H-MRS) khi so sánh với chế độ ăn ít chất béo/nhiều carbohydrat trong một so sánh cắt ngang.</p>
Thành phần chất dinh dưỡng đa lượng	<ul style="list-style-type: none"> Lượng tiêu thụ chất béo từ ít đến trung bình và carbohydrat từ trung bình đến cao 	
Lượng tiêu thụ fructose	<ul style="list-style-type: none"> Những chế độ ăn ketogenic ít carbohydrat hoặc nhiều protein Tránh các đồ uống và thực phẩm chứa fructose 	<p>Trong nhóm bệnh nhân nói chung, một mối quan hệ đã được báo cáo giữa việc tiêu thụ nhiều fructose với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu</p> <p>Trong các khảo sát dịch tễ học, lượng rượu tiêu thụ trung bình (rượu vang) dưới ngưỡng nguy cơ liên quan với tỷ lệ mắc mới bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu thấp hơn, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu thấp hơn và thậm chí xơ hóa thấp hơn về mô học</p> <p>Kiêng rượu hoàn toàn bắt buộc trong xơ gan do viêm gan nhiễm mỡ không do rượu để làm giảm nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan</p> <p>Có tính bảo vệ trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, như ở bệnh gan do các nguyên nhân khác, làm giảm mức độ nặng về mô học và những kết quả liên quan đến gan</p> <p>Hoạt động thể chất tuân theo mối quan hệ liều lượng-hiệu quả và mạnh mẽ (chạy) hơn là tập luyện vừa phải (đi bộ nhanh) mang lại lợi ích đầy đủ, bao gồm đối với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa.</p>
Uống rượu	<ul style="list-style-type: none"> Duy trì nghiêm ngặt việc uống rượu dưới ngưỡng nguy cơ (30 g ở nam giới; 20 g ở phụ nữ) 	<p>Tuy nhiên bất kỳ sự tham gia vào hoạt động thể chất nào hoặc tăng cường hơn các mức trước đây đều tốt hơn việc tiếp tục không hoạt</p>
Uống cà phê	<ul style="list-style-type: none"> Không có giới hạn nào liên quan đến gan 	
Tập luyện/hoạt động thể chất	<ul style="list-style-type: none"> Các hoạt động thể chất aerobic cường độ trung bình 150-200 phút/tuần trong 3 – 5 đợt thường được ưa thích hơn (đi bộ nhanh, đạp xe tại chỗ) Tập luyện sức chịu đựng cũng có hiệu quả và thúc đẩy sức chịu đựng của khung cơ-xương với những tác động đến các yếu tố 	

-
- nguy cơ về chuyển hóa động
 - Tỷ lệ cao về mệt mỏi do không hoạt động và buồn ngủ ban ngày làm giảm việc tuân thủ tập luyện
-

Khuyến cáo

- Các chương trình có cấu trúc nhằm mục đích thay đổi lối sống hướng đến chế độ ăn lành mạnh và hoạt động thể chất thường xuyên được khuyến cáo đối với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (**C2**)
- Những bệnh nhân không bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu hoặc xơ hóa chỉ nên nhận được sự tư vấn về chế độ ăn tốt cho sức khỏe và hoạt động thể chất và không nên có điều trị bằng thuốc nào đối với tình trạng gan của họ (**B2**)
- Ở những người bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu thừa cân/béo phì, một sự giảm cân 7–10% là mục tiêu của hầu hết các can thiệp về lối sống và đưa đến sự cải thiện về enzym gan và mô học (**B1**)
- Các khuyến cáo về chế độ ăn nên xem xét việc hạn chế năng lượng và loại trừ các thành phần thúc đẩy bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (thực phẩm chế biến, thức ăn và đồ uống giàu fructose bổ sung). Thành phần chất dinh dưỡng đa lượng nên được điều chỉnh theo chế độ ăn vùng Địa Trung Hải (**B1**)
- Cả tập luyện aerobic và tập luyện sức chịu đựng làm giảm có hiệu quả chất béo ở gan. Lựa chọn việc tập luyện nên được điều chỉnh dựa trên sự ưa thích của bệnh nhân để được duy trì dài hạn (**B2**)

Điều trị bằng thuốc

Lý do căn bản. Điều trị bằng thuốc nên được chỉ định đối với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu tiến triển (xơ hóa bất cầu và xơ gan) nhưng cũng được chỉ định đối với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu giai đoạn sớm có tăng nguy cơ về tiến triển xơ hóa (> 50 tuổi; bệnh đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa, tăng ALT) hoặc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu dạng hoạt động với hoạt động viêm hoại tử cao . Hiện nay không có thuốc nào đang được thử nghiệm ở các thử nghiệm pha III và được phê duyệt bởi các cơ quan quản lý đối với viêm gan không do rượu. Do đó không có điều trị đặc hiệu nào có thể được khuyến cáo một cách chắc chắn và bất kỳ trị liệu bằng thuốc nào đều là sử dụng ngoài chỉ định được phê duyệt (để xem xét, xem Bảng 4). Độ an toàn và khả năng dung nạp là những điều kiện tiên quyết thiết yếu đối với việc điều trị bằng thuốc, do các bệnh đồng thời đi kèm với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và việc sử dụng nhiều thuốc, một nguồn tiềm tàng của tương tác thuốc-thuốc.

Người nhạy cảm insulin

Có bằng chứng hiếm gặp đối với hiệu quả về mô học của metformin trong viêm gan nhiễm mỡ không do rượu . Tác dụng của metformin đối với chất béo ở gan là yếu, do không có khả năng phục hồi nồng độ adiponectin trong huyết thanh thời gian ngắn . Một số dữ liệu tiền lâm sàng hỗ trợ hoạt tính chống khối u của metformin đối với ung thư gan , trong khi việc chứng minh tỷ lệ giảm ung thư biểu mô tế bào gan ở người bị giới hạn chỉ ở các nghiên cứu hồi cứu và không đủ đối với các khuyến cáo dựa trên bằng chứng.

Thiazolidinedione là chất đồng vận thụ thể hoạt hóa bởi yếu tố tăng sinh peroxisome (PPAR) γ với các tác dụng gây nhạy cảm insulin. Thử nghiệm PIVENS đã so sánh pioglitazone liều thấp so với vitamin E so với giả dược trong 2 năm ở những bệnh nhân không bị bệnh đái tháo đường rõ rệt. Pioglitazone đã cải thiện tất cả những đặc điểm mô học (ngoại trừ xơ hóa) và đạt được sự giảm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu thường xuyên hơn so với giả dược. Lợi ích về mô học xảy ra cùng sự với sự cải thiện ALT và điều chỉnh một phần sự kháng insulin. Các kết quả tương tự đã được báo cáo ở 2 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng quy mô nhỏ hơn và thời gian ngắn hơn. Điều trị kéo dài bằng rosiglitazone, lên đến 2 năm, đã không đưa đến sự cải thiện thêm về mô học, mặc dù điều này chưa được thử nghiệm chính thức với pioglitazone. Những tác dụng phụ của các glitazone đang được quan tâm: tăng cân, gây xương ở phụ nữ và hiếm gặp là suy tim sung huyết. Bất kể hồ sơ về an toàn và khả năng dung nạp, pioglitazone có thể được sử dụng đối với các bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu được lựa chọn, đặc biệt trong trường hợp bệnh đái tháo đường type 2 mà thuốc này có sử dụng đã được đăng ký.

Các thuốc tương tự incretin, tác động đến sự ảnh hưởng lẫn nhau giữa glucose và insulin đã cho thấy những kết quả có lợi đối với enzym gan trong các nghiên cứu trước khi đưa ra thị trường. Một thử nghiệm thí điểm nhỏ về việc tiêm liraglutide hàng ngày đã đáp ứng kết quả mô học về việc làm thuyên giảm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu mà không làm cho sự xơ hóa xấu đi.

Thuốc chống oxy hóa, thuốc bảo vệ tế bào và thuốc hạ lipid

Trong thử nghiệm PIVENS, vitamin E (800 IU/ngày) đã cải thiện nhiễm mỡ, viêm và căng phòng tế bào gan và đưa đến sự thuyên giảm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu ở 36% bệnh nhân (21% ở nhóm giả dược). Giảm ALT có tương quan với sự cải thiện về mô học và những bệnh nhân không đáp ứng về mô học đã không giảm ALT. Ở thử nghiệm TONIC trên trẻ em, vitamin E không làm giảm aminotransferase, nhiễm mỡ và viêm nhưng đã cải thiện sự căng phòng tế bào gan và tăng gấp đôi tốc độ loại bỏ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu so với nhóm giả dược. Những kết quả này trái ngược với các thử nghiệm trước đây, mà hầu hết không có tác dụng ở cả người lớn và trẻ em. Có mối quan tâm về độ an toàn dài hạn của vitamin E, chủ yếu là sự tăng tỷ lệ tử vong toàn bộ, trong đột quỵ xuất huyết và ung thư tiền liệt tuyến ở nam giới trên 50 tuổi. Vitamin E có thể được sử dụng ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ không do rượu không bị đái tháo đường và không xơ gan nhưng cần có các nghiên cứu sâu hơn trước khi có thể đưa ra các khuyến cáo chắc chắn.

Acid ursodeoxycholic (UDCA) đã được nghiên cứu trong một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, ở các liều khác nhau và kéo dài đến 2 năm, nhưng chỉ cho thấy một số cải thiện về sinh hóa mà không có cải thiện về mô học.

Một chất đồng vận thụ thể X farnesoid tổng hợp - acid obeticholic, đã cải thiện sự kháng insulin trong đái tháo đường type 2. Trong thử nghiệm FLINT pha IIb, điều trị 72 tuần bằng acid obeticholic ở những bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ không do rượu không xơ gan, đã cải thiện tất cả các tổn thương do viêm gan nhiễm mỡ không do rượu trong khi cải thiện sự xơ hóa. Những vấn đề chính về độ an toàn và khả năng dung nạp là tăng lipoprotein-cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-cholesterol) và ngứa.

Dữ liệu sơ bộ từ các nghiên cứu nhỏ hoặc không đối chứng đã cho thấy các acid béo không bão hòa đa *n*-3 (PUFA) có thể làm giảm chất béo ở gan, nhưng 2 thử nghiệm kiểm tra PUFA đối với kết quả về mô học đã không có tác dụng. Dữ liệu hiện có về pentoxifylline và orlistat

còn hạn chế hoặc không thuyết phục . Ngoài ra, dữ liệu về các thuốc làm hạ lipid còn nghèo nàn; các thử nghiệm gần đây với ezetimibe vẫn không có kết quả [101,103], trong khi các statin vẫn chưa được thử nghiệm đầy đủ. Việc sử dụng chúng trong trường hợp gan nhiễm mỡ không do rượu là an toàn, không có tăng nguy cơ nào về độc tính đối với gan và thậm chí có thể làm giảm có ý nghĩa các aminotransferase .

Những thuốc mới đây hứa hẹn với các đặc tính chống viêm, chống xơ hóa và nhạy cảm với insulin (thuốc đồng vận kép PPAR α/δ), thuốc đối kháng thụ thể chemokine kép [CCR]2/CCR5 và chất liên hợp acid béo/acid mật) và thuốc chống xơ hóa (kháng thể đơn dòng tương tự oxidase kháng lysyl [anti-LOXL2]) cũng đang được thử nghiệm trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng pha muộn trong viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

Khuyến cáo

- Điều trị bằng thuốc nên dành cho những bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), đặc biệt đối với những người bị xơ hóa đáng kể (giai đoạn F2 và cao hơn). Những bệnh nhân bị bệnh ít nặng hơn nhưng có nguy cơ cao tiến triển bệnh (tức là bị bệnh đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa, tăng ALT dai dẳng, viêm hoại tử nặng) cũng có thể là đối tượng để ngăn ngừa tiến triển bệnh (**B1**)
- Trong khi không có khuyến cáo chắc chắn nào có thể được đưa ra, pioglitazone (hầu hết dữ liệu về hiệu quả, trừ đái tháo đường Type 2 ngoài chỉ định đã được phê duyệt (off-label) hoặc vitamin E (độ an toàn và khả năng dung nạp tốt hơn trong thời gian ngắn) hoặc sự kết hợp của chúng có thể được sử dụng đối với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (**B2**)
- Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu; ở những bệnh nhân có tăng ALT lúc ban đầu, nên ngừng điều trị nếu không có sự giảm nào về aminotransferase sau 6 tháng điều trị; ở những bệnh nhân có ALT bình thường lúc ban đầu, không có khuyến cáo nào có thể được đưa ra (**C2**)
- Các statin có thể được sử dụng đáng tin cậy để làm giảm LDL-cholesterol và ngăn ngừa nguy cơ tim mạch mà không có lợi ích hoặc tổn hại nào đối với bệnh gan. Tương tự như vậy, các acid béo bão hòa đa *n*-3 làm giảm cả lipid trong huyết thanh và ở gan, nhưng không có dữ liệu nào ủng hộ việc sử dụng chúng đặc biệt đối với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (**B1**)

Thiếu sắt

Sự tích tụ sắt ở gan có liên quan với kháng insulin và thiếu sắt cải thiện sự kháng insulin . Trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, nồng độ ferritin cao thường gặp, khi có sự bão hòa transferrin thay đổi, không phụ thuộc vào các đa hình của gen trong bệnh nhiễm sắc tố sắt mô có tính gia đình. Ở những bệnh nhân này, chương trình trích máu tĩnh mạch để làm giảm sự dự trữ sắt xuống gần với sự thiếu sắt đã cải thiện điểm số NAS (điểm số hoạt động của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu) mà không làm sự xơ hóa xấu đi , nhưng cần có dữ liệu nhiều hơn.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ở trẻ em

Ở trẻ em, chế độ ăn và tập luyện làm giảm nhiễm mỡ, nhưng không ảnh hưởng đến sự căng phồng tế bào gan, viêm và xơ hóa. Mặc dù một số liệu pháp sử dụng thuốc, như vitamin E và metformin và bổ sung chế độ ăn, bao gồm các probiotic và DHA đã cho thấy ảnh hưởng có lợi đối với sự căng phồng tế bào gan, nhiễm mỡ và viêm, các tổn thương xơ hóa kháng trị và kết quả dài hạn trong viêm gan nhiễm mỡ không do rượu ở trẻ em vẫn còn nghèo nàn.

Khuyến cáo

- Chế độ ăn và hoạt động thể chất cải thiện nhiễm mỡ và viêm gan trong viêm gan nhiễm mỡ không do rượu ở trẻ em, nhưng không có tác dụng có lợi nào đối với sự xơ hóa đã từng được chứng minh. Không có điều trị bằng thuốc nào đã chứng minh có hiệu quả đối với sự xơ hóa trong viêm gan nhiễm mỡ không do rượu ở trẻ em (**B1**)

Phẫu thuật giảm cân (chuyển hóa)

Ở những bệnh nhân không đáp ứng với các thay đổi về lối sống và điều trị bằng thuốc, phẫu thuật giảm cân là một lựa chọn để làm giảm cân và những biến chứng về chuyển hóa, với các kết quả ổn định về dài hạn. Các chỉ điểm thay thế cho thấy phẫu thuật giảm cân có hiệu quả đối với tổn thương gan liên quan đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và cũng có bằng chứng ban đầu về sự cải thiện viêm hoại tử và xơ hóa. Một nghiên cứu đoàn hệ gần đây với thời gian theo dõi 1 năm đã xác nhận rằng sự giảm cân liên quan với phẫu thuật giảm cân đã loại bỏ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu ở 85% bệnh nhân và cải thiện xơ hóa ở 34% bệnh nhân, mặc dù lợi ích có thể có nên được làm cân bằng với các biến chứng chu phẫu và sau phẫu thuật. Hiện không có dữ liệu chắc chắn nào về hiệu quả tương đương của các thủ thuật giảm cân khác nhau đối với chất béo ở gan.

Khuyến cáo

- Bằng cách cải thiện béo phì và bệnh đái tháo đường, phẫu thuật giảm cân (chuyển hóa) làm giảm chất béo ở gan và có thể làm giảm sự tiến triển của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu; dữ liệu theo thời gian đã cho thấy một sự cải thiện ở tất cả các tổn thương về mô học của viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bao gồm cả sự xơ hóa (**B1**)

X. Ghép gan

Xơ gan liên quan với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là một trong 3 chỉ định hàng đầu cho việc ghép gan. Thời gian sống còn 3 năm và 5 năm không khác nhau ở những người bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu so với không bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu; Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có nguy cơ tử vong cao hơn do các biến chứng tim mạch và nhiễm khuẩn, trong khi nguy cơ thất bại về ghép gan thấp hơn. Tỷ lệ tử vong toàn bộ liên quan với chỉ số khối cơ thể và đái tháo đường, với 50% trường hợp có chỉ số khối cơ thể > 35 kg/m² chết trong vòng 1 năm sau ghép. Thất bại về ghép gan (theo thứ tự là 10% và 45% lúc 10 năm và 20 năm) ở những bệnh nhân béo phì hiếm khi liên quan với xơ gan liên quan với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu tái phát (2%).

Khuyến cáo

- Ghép gan là một thủ thuật được chấp nhận ở những bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh gan giai đoạn cuối, với thời gian sống còn toàn bộ tương đương với các chỉ định khác, mặc dù tỷ lệ tử vong do tim mạch cao hơn. Những bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu bị suy gan và/hoặc ung thư biểu mô tế bào gan là những đối tượng cho việc ghép gan (**A1**)