

## Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa: tỷ lệ và mức độ xơ hóa gan đánh giá bằng FibroScan

Nguyễn Minh Đức<sup>1</sup>, Lưu Xuân Phát<sup>2</sup>, Tống Nguyễn Diễm Hồng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bộ môn Nội tổng quát, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Phòng khám đa khoa Đại Phước, Thành phố Hồ Chí Minh

### Tóm tắt

Khái niệm bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD) là một định nghĩa thay thế cho bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). Định nghĩa mới cho phép xác định nhóm bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ xơ hóa gan hơn. Ngoài ra, MAFLD còn có thể chẩn đoán chung với các bệnh lý gan khác tạo điều kiện cho các nghiên cứu tìm hiểu về đặc điểm của các nhóm bệnh nhân mới này.

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ và mức độ xơ hóa gan, mức độ nhiễm mỡ gan bằng FibroScan ở bệnh nhân MAFLD đơn thuần và MAFLD có đồng mắc bệnh lý gan khác.

**Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang bệnh nhân có tình trạng gan nhiễm mỡ tại phòng khám Đại Phước. Gan nhiễm mỡ được xác định khi chỉ số CAP > 233 dB/m (tương đương nhiễm mỡ ≥ 5% gan) đo bằng FibroScan. Mức độ xơ hóa gan được đánh giá bằng chỉ số độ đàn hồi đo bằng FibroScan.

**Kết quả:** Chúng tôi thu được 204 bệnh nhân gan nhiễm mỡ thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu. Tỷ lệ bệnh nhân MAFLD là 89,7%, trong đó bệnh nhân MAFLD đơn thuần chiếm 62,8% và MAFLD có bệnh gan đồng mắc chiếm 27,0%. Độ đàn hồi trung bình của nhóm MAFLD đơn thuần và nhóm MAFLD có đồng mắc là 5,1 và 6,0 kPa. Tỷ lệ xơ hóa gan đáng kể (≥ F2) nhóm MAFLD có đồng mắc cao hơn nhóm MAFLD đơn thuần (29,1% so với 10,2%,  $p < 0,001$ ). Trong phân tích hậu định, sự khác biệt xơ hóa gan chủ yếu ở nhóm MAFLD có sử dụng rượu và nhóm đơn thuần (độ đàn hồi 6,8 so với 5,1 kPa,  $p < 0,001$ ).

**Kết luận:** Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỷ lệ MAFLD ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ Việt Nam chiếm tỷ lệ cao và MAFLD đồng mắc với các bệnh lý gan khác có tỷ lệ xơ hóa gan đáng kể cao hơn MAFLD đơn thuần.

**Từ khóa:** MAFLD, xơ hóa gan, gan nhiễm mỡ, FibroScan.

### Abstract

#### Metabolic - associated fatty liver disease: prevalence and degree of liver fibrosis using fibroscan

The concept of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is a replacement definition for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This new definition allows for the identification of patient groups with a higher risk of liver fibrosis. Additionally, MAFLD can coexist with other liver diseases, facilitating research into the characteristics of these new patient groups.

**Objective:** To determine the prevalence and degree of liver fibrosis, as well as the degree of hepatic steatosis using FibroScan in patients with MAFLD - only and those with MAFLD coexisting with other liver diseases.

**Methods:** A cross - sectional study was conducted on patients with fatty liver at the Dai Phuoc Clinic. Fatty liver was identified when the Controlled Attenuation

**Ngày nhận bài:**

20/11/2023

**Ngày phản biện:**

26/11/2023

**Ngày đăng bài:**

20/01/2024

**Tác giả liên hệ:**

Lưu Xuân Phát

**Email:** xuanphat24121996

@gmail.com

**ĐT:** 0903482039

Parameter (CAP) was > 233 dB/m (equivalent to  $\geq 5\%$  liver fat) measured by FibroScan. The degree of liver fibrosis was assessed using the liver stiffness measurement obtained by FibroScan.

**Results:** We included 204 fatty liver patients meeting the sample selection criteria. The prevalence of MAFLD was 89,7%, MAFLD - only patients accounting for 62,8% and those with co - existing liver diseases accounting for 27,0%. The average liver stiffness of the MAFLD-only group and the coexisting group was 5,1 and 6,0 kPa, respectively. The significant fibrosis rate ( $\geq F2$ ) in the coexisting MAFLD group was higher than in the MAFLD - only group (29,1% vs 10,2%,  $p < 0,001$ ). In the post - hoc analysis, the difference in liver fibrosis was primarily in the group with MAFLD and alcohol use compared to the MAFLD-only group (liver stiffness 6,8 vs. 5,1 kPa,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** Our study reveals a high prevalence of MAFLD in Vietnamese fatty liver patients, with coexisting MAFLD and other liver diseases showing a significantly higher rate of liver fibrosis than MAFLD - only.

**Keywords:** MAFLD, liver fibrosis, fatty liver, FibroScan, coexisting MAFLD.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan nhiễm mỡ là một bệnh lý phổ biến ảnh hưởng tới khoảng một phần tư dân số trên toàn cầu [1]. Trong các nguyên nhân bệnh lý gan mạn, gan nhiễm mỡ đang là bệnh có tỷ lệ mắc mới cao nhất, tăng khoảng 125% trường hợp trong khoảng thời gian từ 1990 - 2017 [2]. Khoảng 60% bệnh nhân có tình trạng viêm gan nhiễm mỡ, nguy cơ dẫn tới xơ gan và ung thư gan về sau [3].

Bệnh lý gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa là một định nghĩa mới thay thế cho thuật ngữ “bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu” được Hiệp hội gan mật Châu Á - Thái Bình Dương đưa vào hướng dẫn chẩn đoán [4]. Định nghĩa mới có ưu điểm là giúp xác định nhóm bệnh nhân có đặc điểm chung về rối loạn chuyển hóa, phân nhóm các bệnh nhân nguy cơ xơ hóa gan cao. Nghiên cứu của Yamamura và cộng sự đã kết luận rằng định nghĩa mới giúp xác định được nhiều hơn 20% bệnh nhân có xơ hóa gan giai đoạn tiến triển khi so với định nghĩa cũ [5].

Sự ảnh hưởng của bệnh lý gan mạn thường gặp khác như viêm gan vi rút và rượu lên gan nhiễm mỡ còn nhiều tranh cãi. Viêm gan vi rút C genotype 3 đã được chứng minh là có liên quan với gan nhiễm mỡ, tuy nhiên đối với viêm gan vi rút B, các nghiên cứu lại cho thấy bệnh nhân có nhiễm mỡ gan thì tỷ lệ thải trừ vi rút tốt hơn bệnh nhân không nhiễm mỡ [6]. Tương tự, một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân gan nhiễm mỡ có dùng rượu lượng ít lại là yếu tố bảo vệ của xơ hóa gan [7]. Trước những khó

khăn đó, một ưu điểm của định nghĩa mới là cho phép chẩn đoán đồng mắc bệnh lý gan khác lần đầu tiên cho phép nghiên cứu xác định rõ hơn các ảnh hưởng của viêm gan vi rút và rượu lên gan nhiễm mỡ.

Viêm gan vi rút B và C ở nước ta thuộc hàng cao trong khu vực. Tỷ lệ nhiễm viêm gan vi rút B khoảng 15 - 20% và viêm gan vi rút C khoảng 2% theo các nghiên cứu tại Việt Nam [8 - 10]. Song song đó, xơ gan và ung thư gan cũng là một trong những gánh nặng ở Việt Nam, tỷ lệ tử vong do ung thư gan chiếm 27,1% trong mọi loại ung thư [11]. Tuy nhiên, hiện chưa có công trình nghiên cứu nào tại Việt Nam về bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa cũng như tác động của viêm gan vi rút B, C và rượu lên xơ hóa gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ. Vậy tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa ở Việt Nam là bao nhiêu? Tỷ lệ đồng mắc gan nhiễm mỡ với các bệnh lý gan khác là bao nhiêu? Mức độ xơ hóa gan của các bệnh nhân này như thế nào? Để trả lời các câu hỏi trên chúng tôi thực hiện đề tài “Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa ở nhóm bệnh nhân phát hiện gan nhiễm mỡ trên hình ảnh học” để làm rõ hơn bệnh lý này ở nước ta và là tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn về sau.

### Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định tỷ lệ bệnh MAFLD ở bệnh nhân đã phát hiện gan nhiễm mỡ trên hình ảnh học.
2. Xác định tỷ lệ đồng mắc MAFLD với viêm gan vi rút B, C, bệnh gan rượu và các bệnh lý gan khác.

3. So sánh tỷ mức độ nhiễm mỡ, mức độ xơ hóa gan và chỉ số sinh hóa giữa các nhóm bệnh nhân MAFLD.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Thiết kế nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang trên đối tượng là bệnh nhân trên 18 tuổi có kết quả gan nhiễm mỡ phát hiện bằng hình ảnh học tại phòng khám đa khoa Đại Phước từ tháng 2 năm 2023 tới tháng 9 năm 2023. Tiêu chí loại trừ bao gồm bệnh nhân không có gan nhiễm mỡ khi đo bằng FibroScan, thiếu số liệu nghiên cứu hoặc kết quả đo FibroScan không tin cậy.

Kết quả FibroScan đáng tin cậy khi kết quả đo 10 lần cho tỷ lệ thành công > 60% và IQR < 30%. Các trường hợp bao gồm viêm gan cấp (men gan trên 5 lần giới hạn trên), suy tim sung huyết, vàng da tắc mật, mang thai, nhịn ăn không đủ 3 giờ sẽ được xác định là có kết quả đo không tin cậy.

Bệnh nhân được xác định là có gan nhiễm mỡ khi đo FibroScan bằng đầu dò M có kết quả CAP  $\geq 234$  dB/m. Mức độ nhiễm mỡ S1, S2, S3 lần lượt là 234 - 269 dB/m, 270 - 299 dB/m và  $\geq 300$  dB/m. Xơ hóa gan đáng kể ( $\geq F2$ ) được xác định khi độ đàn hồi đo bằng FibroScan  $\geq 7,0$  kPa, xơ hóa nặng ( $\geq F3$ ) và xơ gan (F4) khi độ đàn hồi  $\geq 8,7$  và 10,3 kPa [12, 13].

MAFLD được chẩn đoán khi bệnh nhân có CAP  $\geq 234$  dB/m kèm với một các yếu tố sau: (1) BMI  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>, (2) đái tháo đường type 2 theo tiêu chuẩn hiệp đái tháo đường Hoa Kỳ 2022, (3) Có rối loạn chuyển hóa. Rối loạn chuyển hóa được xác định khi có  $\geq 2/7$ : (1) Chu vi vòng eo  $\geq 90$  cm ở nam ( $\geq 80$  với nữ); (2) huyết áp  $\geq 130/85$  mmHg hoặc đang sử dụng thuốc điều trị; (3) Triglycerids huyết thanh  $\geq 150$  mg/dl hoặc đang sử dụng thuốc điều trị; (4) HDL huyết thanh < 40 mg/dl ở nam (< 50 mg/dl ở nữ) hoặc đang sử dụng thuốc điều trị; (5) đường huyết lúc đói từ 100 - 125 mg/dl hoặc HbA1c từ 5,7 - 6,4%; (6) Mô hình cân bằng nội môi đánh giá đề kháng insulin (HOMA)  $\geq 2,5$ ; (7) C-reactive protein độ nhạy cao (hs-CRP) trong huyết thanh > 2mg/l [4].

Bệnh nhân được chẩn đoán MAFLD có đồng mắc bệnh lý gan khác khi thỏa tiêu chuẩn MAFLD và có ít nhất một trong các tình trạng

sau đây: viêm gan ri rút B, viêm gan vi rút C, bệnh gan rượu hoặc các nguyên nhân gan nhiễm mỡ khác.

Bệnh nhân được xác định đồng mắc viêm gan vi rút B (VGVR B) khi HbsAg (+) < 6 tháng hoặc đang dùng thuốc điều trị, đồng mắc VGVR C khi anti-HCV (+) < 6 tháng hoặc đang dùng thuốc điều trị; đồng mắc gan rượu khi sử dụng rượu  $\geq 210$  g cồn / tuần với nam (140g với nữ) trong 2 năm.

Bệnh nhân được xác định có nguyên nhân gan nhiễm mỡ khác khi ghi nhận qua hồ sơ khám bệnh các tiền căn sau: sử dụng thuốc  $\geq 3$  tháng (corticosteroids, valproic acid, tamoxifen, methotrexate, amiodarone), bệnh ứ đồng Wilson, bệnh coeliac, tình trạng nuôi dưỡng hoàn toàn bằng đường tĩnh mạch, phẫu thuật giảm cân, các bệnh lý gây rối loạn chuyển hóa lipid (abetalipoproteinemia, bệnh giảm beta lipoprotein, bệnh giảm lysosomal acid lipases, bệnh rối loạn lipid di truyền gia đình, bệnh loạn dưỡng mỡ hoặc hội chứng Mauriac), hội chứng Weber - Christian, bệnh lý rối loạn dự trữ glycogen, hội chứng Cushing, suy giáp [4, 14].

### 2.2. Phương pháp phân tích số liệu

Kết quả được trình bày ở dạng số trung bình (độ lệch chuẩn) với biến số phân phối chuẩn và số trung vị (khoảng tứ phân vị) với biến số phân phối không chuẩn. So sánh sẽ sử dụng kiểm định t cho biến định lượng liên tục phân phối chuẩn và Krusal Wallis cho biến không chuẩn. Kiểm định Chi bình phương sẽ được dùng cho so sánh biến tỷ lệ. Kết quả được phân tích bằng Microsoft Excel và phần mềm SPSS.

### 2.3. Y đức

Đề tài đã được chấp thuận của hội đồng đạo đức của trường đại học y khoa Phạm Ngọc Thạch vào tháng 11 năm 2022. Bệnh nhân có quyền rút lui bất cứ khi nào trong quá trình tham gia nghiên cứu và được đảm bảo bảo mật về thông tin.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm dân số

Trong thời gian từ tháng 2 tới tháng 9 năm 2023, chúng tôi ghi nhận 220 trường hợp thỏa tiêu chuẩn đầu vào nghiên cứu tới khám tại phòng khám đa khoa Đại Phước, sau khi loại trừ còn 204 trường hợp được đưa vào phân tích. Độ tuổi trung bình là  $51,3 \pm 13,5$  với tỷ lệ nam/nữ là 0,9. Đặc điểm của từng nhóm như bảng dưới.

**Bảng 1.** Đặc điểm dân số trong nghiên cứu

<b>Biến số</b>	<b>MAFLD (n = 183)</b>	<b>Không MAFLD (n = 21)</b>
Tuổi	52,3 (13,2)	43,1 (13,6)
Nam (%)	47,0	57,1
Tăng huyết áp (%)	57,4	9,5
Đái tháo đường type 2 (%)	31,7	0
Chỉ số CAP	290,7 (34,8)	255,62 (14,6)
Độ đàn hồi gan (kPa)	5,3 (1,7)	3,9 (0,9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 (3,6)	22,1 (0,8)
Vòng bụng (cm)	93,4 (9,5)	82,5 (7,3)
Glucose (mg/dl)	104,5 (25,0)	93,0 (12)
Triglyceride (mg/dl)	189,4 (147,1)	119,68 (38,1)
Cholesterol TP (mg/dl)	210,2 (53,1)	191,62 (24,2)
HDL-c (mg/dl)	48,2 (16,0)	52,82 (12,0)
LDL-c (mg/dl)	129,9 (52,4)	118,18 (19,3)
AST (U/L)	28,7 (15,4)	22,85 (6,3)
ALT (U/L)	38,2 (30,5)	28,41 (14,1)
GGT (U/L)	61,5 (51,9)	32,2 (17,7)
Tiểu cầu (K $\mu$ /L)	265,8 (67,9)	229,0 (78,0)

### 3.2. Tỷ lệ MAFLD đồng mắc với các bệnh lý gan khác

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy có 183 trường hợp gan nhiễm mỡ là do MAFLD (chiếm tỷ lệ 89,7%). Phân tích 183 trường hợp MAFLD chúng tôi ghi nhận có 55 trường hợp có thêm ít nhất một bệnh lý gan khác đồng mắc (chiếm tỷ lệ 30%). Trong nhóm bệnh nhân này, viêm gan vi rút là nguyên nhân thường gặp nhất chiếm 13,1%. Nhóm MAFLD có nguyên nhân nhiễm mỡ gan khác với chỉ 4,3% chủ yếu là bệnh nhân có hội chứng Cushing do thuốc và suy giáp.

**Bảng 2.** Tỷ lệ các nguyên nhân bệnh lý gan khác đồng mắc với MAFLD.

<b>Phân nhóm bệnh nhân MAFLD</b>		<b>n</b>	<b>Tỷ lệ</b>
<b>MAFLD đơn thuần</b>		128	70,0%
Nhóm MAFLD có đồng mắc	MAFLD + viêm gan vi rút	24	13,1%
	MAFLD + viêm gan vi rút + bệnh gan rượu	9	4,9%
	MAFLD + bệnh gan rượu	14	7,7%
	MAFLD + nguyên nhân nhiễm mỡ khác	8	4,3%
<b>Tổng</b>		183	100%

### 3.3. Mức độ nhiễm mỡ của bệnh nhân MAFLD

Phần lớn bệnh nhân MAFLD có tình trạng nhiễm mỡ gan nặng S3, tương đương nhiễm mỡ trên 67% tế bào gan. So sánh các nhóm MAFLD cho thấy không có sự khác biệt về chỉ số CAP cũng như tỷ lệ mức độ nhiễm mỡ.

**Bảng 3.** Mức độ nhiễm mỡ của bệnh nhân MAFLD đơn thuần và MAFLD đồng mắc

	Tổng (n = 183)	MAFLD đơn thuần (n = 128)	MAFLD đồng mắc (n = 55)	p
Chỉ số CAP (dB/m)	290,7(34,8)	289,4(35,3)	293,6(33,9)	0,448
Mức độ nhiễm mỡ				
S1 (%)	33,9	33,6	34,6	0,901
S2 (%)	25,7	78,7	21,3	0,128
S3 (%)	40,4	37,5	47,3	0,217

Chỉ số CAP được biểu diễn bằng số trung vị (khoảng tứ phân vị), các mức độ nhiễm mỡ được biểu diễn bằng phần trăm

**3.4. Mức độ xơ hóa gan bệnh nhân MAFLD**

Bệnh nhân MAFLD có đồng mắc với bệnh lý gan khác có độ đàn hồi gan cao hơn bệnh nhân chỉ có MAFLD đơn thuần (6,0 so với 5,1; p = 0,001). Tỷ lệ xơ hóa gan đáng kể ( $\geq F2$ ) và xơ hóa gan nặng ( $\geq F3$ ) cũng cao hơn nhóm MAFLD đồng mắc. Tuy nhiên lại không có sự khác biệt về tỷ lệ xơ gan giữa 2 nhóm (p = 0,698).

**Bảng 4.** Mức độ xơ hóa gan của bệnh nhân MAFLD đơn thuần và MAFLD đồng mắc.

	Tổng (n = 183)	MAFLD đơn thuần (n = 128)	MAFLD đồng mắc (n = 55)	p
Độ đàn hồi gan (kPa)	5,3 (1,7)	5,1 (1,5)	6,0 (3,4)	0,001
Mức độ xơ hóa				
Xơ hóa đáng kể (%)	15,9	10,2	29,1	0,001
Xơ hóa nặng (%)	9,3	6,3	16,4	0,031
Xơ gan (%)	4,4	3,9	5,5	0,698

Độ đàn hồi được biểu diễn bằng số trung vị (độ lệch chuẩn).

Chúng tôi tiến hành phân chia nhóm MAFLD có đồng mắc thành các nhóm nhỏ hơn để phân tích hậu định nhằm xác định nhóm đồng mắc nào ảnh hưởng tới sự khác biệt. Để thuận lợi cho nghiên cứu chúng tôi bỏ nhóm các nguyên nhân nhiễm mỡ khác vì thiếu sự đồng nhất trong nhóm, chúng tôi còn lại 175 ca chia làm 4 nhóm: MAFLD đơn thuần, MAFLD kèm viêm gan vi rút, MAFLD kèm viêm gan vi rút và rượu và MAFLD kèm rượu.

**Bảng 5.** Mức độ xơ hóa gan của MAFLD phân thành các nhóm nguyên nhân đồng mắc

	MAFLD Đơn thuần (n = 128)	MAFLD + VGVR (n = 24)	MAFLD + VGVR + Rượu (n = 9)	MAFLD + Rượu (n = 14)	p
Độ đàn hồi (kPa)	5,1 (1,5)	5,8 (3,6)	6,3 (2,7)	6,8 (2,6)	< 0,001
Tỷ lệ xơ hóa đáng kể $\geq F2$ (%)	10,2	29,2	33,3	42,9	0,001

Độ đàn hồi được biểu diễn bằng số trung vị (độ lệch chuẩn). VGVR:Viêm gan vi rút

Phân tích hậu định của sự khác biệt về độ đàn hồi trong các phân nhóm nhỏ, kết quả được trình bày ở bảng dưới.

**Bảng 6.** Phân tích hậu định về độ đàn hồi gan của các MAFLD theo các nhóm nguyên nhân đồng mắc

p-hiệu chỉnh*	MAFLD Đơn thuần (n = 128)	MAFLD + VGVR (n= 24)	MAFLD + VGVR + Rượu (n = 9)	MAFLD + Rượu (n = 14)
MAFLD đơn thuần	-	0,127	0,027	< 0,001
MAFLD +VGVR	0,127	-	1,0	0,188
MAFLD + VGVRB + Rượu	0,027	1,0	-	1,0
MAFLD +Rượu	< 0,001	0,188	1,0	-

\*p được tính theo phương pháp hậu định Krusal Wallis từng cặp. VGVR: Viêm gan vi rút.

Sự khác biệt độ đàn hồi gan chủ yếu nằm giữa nhóm MAFLD có sử dụng rượu và MAFLD đơn thuần (6,8 so với 5,1;  $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt giữa nhóm MAFLD và nhóm MAFLD có kèm viêm gan vi rút (5,1 so với 5,8;  $p = 0,127$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu cắt ngang này chúng tôi cho thấy phần lớn bệnh nhân gan nhiễm mỡ tại Việt Nam là MAFLD với tỷ lệ 89,7%. Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Yamamura thực hiện tập trung chủ yếu ở nhóm bệnh nhân đã xác định có gan nhiễm mỡ nên có sự đồng nhất với nhau, cụ thể, tỷ lệ MAFLD của Yamamura và cs là 79,6%. Tỷ lệ MAFLD trong các nghiên cứu trên dân số chung thì có tỷ lệ thấp hơn, trong nghiên cứu của Ciardullo hoặc Liu là khoảng 30 - 40% [15, 16]. Sự khác biệt về tỷ lệ có thể do sự khác biệt về dân số nghiên cứu của Liu và Ciardullo là trên cộng đồng khỏe mạnh không có gan nhiễm mỡ trước đó.

Ngoài ra, một trong những yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự khác biệt về tỷ lệ MAFLD giữa các nghiên cứu là phương pháp xác định gan nhiễm mỡ. FibroScan đã được chứng minh độ chính xác cao hơn siêu âm bụng, độ nhạy lên tới 91% trong việc xác định mức độ nhiễm mỡ nhẹ S1 và S0 [17]. Trong khi đó, hạn chế của siêu âm bụng là không đủ chính xác trong đánh giá các trường hợp có gan nhiễm mỡ < 12,5 - 20% tế bào gan [18]. Ngoài ra, Ngưỡng cắt xác định gan nhiễm mỡ của phương pháp đo VCTE cũng là một vấn đề dẫn tới sự khác biệt trong các nghiên cứu. FibroScan có ngưỡng cắt CAP xác định gan nhiễm mỡ dao động từ 214 - 289 dB/m với độ nhạy dao động từ 64 - 91% và độ đặc hiệu từ 64 - 94% [17]. Nghiên cứu chúng tôi lựa chọn ngưỡng cắt là 234 dB/m là ngưỡng được áp dụng rộng rãi tại Việt Nam, thấp hơn

ngưỡng sử dụng trong nghiên cứu của Ciardullo (274 dB/m) [15]. Vấn đề là hiện tại chưa có một ngưỡng cắt nào được khuyến cáo bởi các hiệp hội tiêu hóa dẫn tới khó khăn trong so sánh các nghiên cứu.

Tỷ lệ MAFLD đồng mắc với ít nhất một bệnh lý gan mạn tính khác theo nghiên cứu chúng tôi là 30%. Viêm gan vi rút là nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất với 13,1% trong nhóm bệnh lý gan đồng mắc với MAFLD. Điều này phù hợp với dịch tễ viêm gan vi rút tại Việt Nam, đặc biệt là tình trạng viêm gan vi rút B. Theo báo cáo của WHO năm 2019, Việt Nam có tỷ lệ viêm gan vi rút B trong dân số khoảng 6,6%, tỷ lệ này cao hơn toàn Thế Giới và của khu vực Châu Á - Thái Bình Dương (lần lượt là 3,8% và 3,0%) [2]. Đồng mắc với bệnh gan rượu có tỷ lệ 7,7% trong nghiên cứu chúng tôi, xếp thứ 2 trong các nguyên nhân. Điều này cũng phù hợp với tình hình sử dụng rượu bia của nước Việt Nam. Theo một nghiên cứu của Tran Van Bui về tình hình sử dụng rượu của người Việt Nam vào năm 2016 cho thấy, có trên 80% nam giới cho biết có sử dụng rượu bia trong 1 năm qua và 39,1% trong đó sử dụng rượu bia ở ngưỡng gây hại [19]. Còn trong báo cáo của WHO năm 2018, Việt Nam có lượng rượu tiêu thụ đầu người là 8,3 lít, cao hơn con số chung của Thế Giới là 6,4 lít. Tính riêng nhóm uống rượu ở nam giới nước ta là 29,1 lít / người, thuộc nhóm sử dụng rượu rất cao trong khu vực Châu Á - Thái Bình Dương [20].

Bệnh nhân MAFLD Việt Nam phần lớn là nhiễm mỡ mức độ nặng (40,4% bệnh nhân nhiễm mỡ mức độ S3). Một khuyến cáo dựa trên đồng thuận của 52 chuyên gia đa lĩnh vực gần đây đã xác định MAFLD liên quan tới các tình trạng bao gồm dày lớp nội mạc của động mạch cảnh, nguy cơ biến cố tim mạch, loạn nhịp tim và bất thường về chức năng cơ tim [21]. Các nghiên cứu về chỉ số CAP đo bằng FibroScan ở bệnh nhân NAFLD trước đây cho kết quả không đồng nhất. Trong nghiên cứu của Yu và cs trên 4747 bệnh nhân, CAP có liên quan đến tình trạng tăng độ cứng của động mạch ( $p < 0,001$ ) [22]. Trái ngược lại với Yu, nghiên cứu của Ciardullo và cs trên 2734 bệnh nhân với cho thấy việc tăng chỉ số CAP không làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch [23]. Các kết quả này có thể do sự thiếu đồng nhất của định nghĩa NAFLD cũ, vì vậy cần có thêm các nghiên cứu về mối tương quan của chỉ số CAP với nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân MAFLD.

Độ đàn hồi đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng xơ gan mạnh mẽ. Độ đàn hồi gan trung bình của bệnh nhân MAFLD trong nghiên cứu chúng tôi là 5,3 kPa và tỷ lệ bệnh nhân MAFLD có xơ hóa đáng kể là 15,8%. Tỷ lệ này gần tương đồng với nghiên cứu của Yamamura (17,73%) và van Kleef (11,3%) [5, 24]. Bệnh nhân MAFLD đồng mắc với bệnh lý gan khác có nguy cơ xơ hóa gan cao hơn bệnh nhân chỉ có MAFLD. Do đó cho thấy sự quan trọng của việc đánh giá xơ hóa bằng FibroScan thường quy các nguyên nhân bệnh lý gan khác ở bệnh nhân mới được chẩn đoán MAFLD để xác định bệnh nhân có nguy cơ xơ hóa gan tiến triển.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân MAFLD có đồng mắc có độ xơ hóa gan cao hơn bệnh nhân chỉ có MAFLD (6,0 so với 5,1;  $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt về tỷ lệ xơ hóa đáng kể ở bệnh nhân MAFLD kèm viêm gan vi rút so với MAFLD đơn thuần (29,1 so với 10,2%,  $p = 0,052$ ). Khác với chúng tôi, nghiên cứu của Feng và nghiên cứu của Cheng đều cho kết luận viêm gan vi rút B có tương quan với xơ hóa gan đáng kể [25, 26]. Sự khác biệt có thể do cách phân nhóm và phương pháp đánh giá xơ hóa gan khác nhau. Phân nhóm chúng tôi đã tách các bệnh nhân viêm gan vi rút B sử dụng rượu thành nhóm riêng khỏi nhóm

viêm gan vi rút B, do đó làm giảm tỷ lệ xơ hóa gan F2. Ngoài ra cũng có thể do chúng tôi sử dụng FibroScan để đánh giá, khác với Cheng sử dụng chỉ số sinh hóa và Feng sử dụng sinh thiết gan.

Sự khác biệt về tỷ lệ xơ hóa đáng kể trong nghiên cứu chúng tôi chủ yếu giữa nhóm MAFLD đơn thuần và nhóm MAFLD kèm rượu ( $p < 0,001$ ) và giữa MAFLD đơn thuần và nhóm MAFLD có viêm gan vi rút và rượu ( $p = 0,027$ ). Hiện tại số liệu nghiên cứu về ảnh hưởng của rượu trên nhóm bệnh nhân MAFLD còn hạn chế. Trong nghiên cứu của tác giả Yamamura bệnh nhân MAFLD có uống rượu ít ( $< 20g/ngày$ ) cho thấy có chỉ số FIB-4 và tỷ lệ xơ hóa đáng kể cao hơn nhóm MAFLD không sử dụng rượu ( $p$  lần lượt là 0,0092 và 0,0181) [5]. Từ đó, tác giả đã kết luận rằng không có ngưỡng rượu an toàn đối với bệnh nhân MAFLD. Khác với nghiên cứu của Yamamura, nghiên cứu chúng tôi bao gồm những bệnh nhân sử dụng rượu ở ngưỡng nguy cơ vốn có mức độ uống rượu cao hơn ( $\geq 140 - 210 g/ tuần$ ). Do đó, chúng tôi đề xuất rằng cần thiết phải đánh giá xơ hóa gan thường xuyên hơn ở những đối tượng MAFLD có sử dụng rượu bia.

Nghiên cứu chúng tôi có một số hạn chế nhất định dù đã cố gắng hết sức. Đầu tiên là các ngưỡng cắt CAP và độ đàn hồi gan được sử dụng từ những nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân NAFLD. Thứ hai là phương pháp đánh giá xơ hóa gan FibroScan tuy chính xác hơn siêu âm nhưng vẫn chưa phải là chuẩn vàng. Thứ ba là chỉ thực hiện ở một trung tâm nên ít có khả năng đại diện cho toàn bộ dân số Việt Nam.

## 5. KẾT LUẬN

Bệnh gan nhiễm mỡ hiện đang là nguyên nhân hàng đầu của bệnh lý gan mạn tính và chiếm phần lớn nguyên nhân xơ gan hiện nay. Tỷ lệ gan nhiễm mỡ do MAFLD ở bệnh nhân có kết quả gan nhiễm mỡ trên hình ảnh học là 89,7%.

Trong nhóm bệnh nhân gan nhiễm mỡ do MAFLD, có 30% bệnh nhân có đồng mắc với ít nhất một bệnh lý gan khác. Trong đó, tỷ lệ đồng mắc với viêm gan vi rút là cao nhất (13,1%), kế đến là đồng mắc với bệnh gan rượu (7,7%). Thấp nhất là nhóm đồng mắc với các nguyên nhân gan nhiễm mỡ khác (4,7%).

Phân tích so sánh giữa các nhóm MAFLD đơn thuần và đồng mắc cho thấy không có sự khác biệt về mức độ nhiễm mỡ nhưng có sự khác biệt về độ xơ hóa gan đánh giá bằng FibroScan. Cụ thể, bệnh nhân MAFLD đồng mắc với ít nhất một bệnh lý gan khác có độ đàn hồi cao hơn MAFLD không đồng mắc (6,0 so với 5,1;  $p = 0,001$ ), tỷ lệ xơ hóa đáng kể cũng cao hơn (29,1 so với 10,1%;  $p = 0,001$ ).

## 6. KIẾN NGHỊ

Nguyên nhân MAFLD chiếm tỷ lệ cao trong bệnh nhân gan nhiễm mỡ tại Việt Nam và phần lớn bệnh nhân có nhiễm mỡ mức độ nặng. Do có nhiều điểm tương đồng về yếu tố chuyển hóa trong tiêu chuẩn MAFLD nên cần thiết phải đánh giá nguy cơ tim mạch một cách thường quy ở bệnh nhân mới chẩn đoán MAFLD.

## 7. DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

TỪ VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
CAP	Controlled attenuation parameter	Thang đo độ giảm có kiểm soát
MAFLD	Metabolic Associated Fatty Liver Disease	Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa
NAFLD	Non - Alcoholic Fatty Liver Disease	Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu
VGVR		Viêm gan vi rút

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
2. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, Henry L. The Global Burden of Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(8):1978-1991. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.015
3. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clinical Liver Disease*. 2021;17(5):365-370. doi:10.1002/cld.1061
4. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic

Bệnh nhân MAFLD có các bệnh lý gan khác có độ xơ hóa gan cao hơn nên chúng tôi đề xuất đánh giá thường quy các bệnh lý gan khác như viêm gan siêu vi B, C, bệnh gan rượu và các nguyên nhân thứ phát khác ở bệnh nhân MAFLD.

Những bệnh nhân MAFLD có đồng mắc với ít nhất một bệnh lý gan khác có mức độ xơ hóa gan cao hơn bệnh nhân chỉ có MAFLD, vì vậy chúng tôi đề xuất đánh giá xơ hóa gan ở nhóm bệnh nhân đồng mắc này thường xuyên hơn.

Hiện tại cần thiết cần có các nghiên cứu đánh giá độ chính xác và phân giai đoạn xơ hóa gan để xác định các thang đo trước đây ở NAFLD có thể được ứng dụng ở bệnh nhân MAFLD hay không. Nhờ ưu điểm của định nghĩa MAFLD giúp xác định một nhóm bệnh nhân có những đặc điểm đồng nhất, chúng tôi hi vọng các nghiên cứu tiếp theo sẽ xác định được điểm cắt phân chia mức độ xơ hóa và nhiễm mỡ tối ưu hơn.

5. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver International*. 2020;40(12):3018-3030. doi:10.1111/liv.14675
6. Wong VW-S, Wong GL-H, Chu WC-W, et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):533-540. doi:10.1016/j.jhep.2011.09.013
7. Lackner C, Timiakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2019;70(2):294-304. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.003
8. Gish RG, Bui TD, Nguyen CTK, et al. Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: associated fatty liver disease. *Hepatology International*. 2020;14(6):889-919. doi:10.1007/s12072-020-10094-2

- A 5-year plan and call to action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;27(2):238-247.doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06974.x
9. Nguyen VT-T, McLaws M-L, Dore GJ. Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(12):2093-2100. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05010.x
  10. Hipgrave DB, Nguyen TV, Vu MH, et al. Hepatitis B infection in rural Vietnam and the implications for a national program of infant immunization. *Am J Trop Med Hyg*. Sep 2003;69(3):288-94.
  11. Ngoan le T, Lua NT, Hang LT. Cancer mortality pattern in Viet Nam. *Asian Pac J Cancer Prev*. Oct-Dec 2007;8(4):535-8.
  12. Pantopoulos K, Karlas T, Petroff D, et al. Non-Invasive Assessment of Hepatic Steatosis in Patients with NAFLD Using Controlled Attenuation Parameter and 1H-MR Spectroscopy. *PLoS ONE*. 2014;9(3) doi:10.1371/journal.pone.0091987
  13. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-462. doi:10.1002/hep.23312
  14. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73(1):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
  15. Ciardullo S, Perseghin G. Prevalence of NAFLD, MAFLD and associated advanced fibrosis in the contemporary United States population. *Liver International*. 2021; 41(6): 1290-1293. doi:10.1111/liv.14828
  16. Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver International*. 2020;40(9):2082-2089.doi:10.1111/liv.14548
  17. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(32)doi:10.3748/wjg.v22.i32.7236
  18. EASL A. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237-264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006
  19. Van Bui T, Blizzard CL, Luong KN, et al. Alcohol Consumption in Vietnam, and the Use of 'Standard Drinks' to Measure Alcohol Intake. *Alcohol and Alcoholism*. 2016;51(2):186-195.doi:10.1093/alcalc/ agv082
  20. WHO. Global status report on alcohol and health. 2018;
  21. Zhou X-D, Targher G, Byrne CD, et al. An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD. *Hepatology International*. 2023;17(4):773-791. doi:10.1007/s12072-023-10543-8
  22. Yu X-y, Song X-x, Tong Y-l, Wu L-y, Song Z-y. Usefulness of controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement for detecting increased arterial stiffness in asymptomatic populations in China. *Medicine*.2020;99(48)doi:10.1097/md.0000000000023360
  23. Ciardullo S, Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A, Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Liver Fibrosis and Cardiovascular Disease in the Adult US Population. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12doi:10.3389/fendo.2021.711484
  24. van Kleef LA, Ayada I, Alferink LJM, Pan Q, de Knecht RJ. Metabolic dysfunction - associated fatty liver disease improves detection of high liver stiffness: The Rotterdam Study. *Hepatology*. 2021; 75(2):419-429. doi:10.1002/hep.32131
  25. Lv H, Jiang Y, Zhu G, et al. Liver fibrosis is closely related to metabolic factors in metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection. *Scientific Reports*.2023;13(1)doi:10.1038/s41598-023-28351-3
  26. Cheng Y-M, Hsieh T-H, Wang C-C, Kao J-H. Impact of HBV infection on clinical outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *JHEP Reports*. 2023;5(9)doi:10.1016/j.jhepr.2023.100836