

Các yếu tố liên quan đến xơ hóa gan theo tiêu chuẩn NAFLD, MAFLD và MASLD ở người trên 55 tuổi mắc gan nhiễm mỡ

Factors associated with liver fibrosis according to NAFLD, MAFLD, and MASLD criteria in individuals over 55 years old with fatty liver disease

Cao Đình Hưng^{1,2*}, Trần Thị Khánh Tường¹,
Nguyễn Hữu Hoàng^{1,3}

¹Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch,

²Đại học Nguyễn Tất Thành,

³Phòng khám Đa khoa Đại Phước

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và các yếu tố liên quan đến xơ hóa gan ở người trên 55 tuổi mắc gan nhiễm mỡ theo các tiêu chuẩn NAFLD, MAFLD và MASLD. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên 397 bệnh nhân ≥ 55 tuổi đến khám tại Phòng khám đa khoa Đại Phước, TP. Hồ Chí Minh từ 15/10/2024 đến hết 12/2024. **Kết quả:** Nhóm NAFLD, MAFLD và MASLD tương đồng về tuổi, BMI, vòng bụng và sinh hóa, nhưng nhóm MAFLD có tỷ lệ nam (58,7%) và đái tháo đường típ 2 (70,7%) cao hơn. Nhóm không NAFLD và không MASLD lại có tỷ lệ xơ hóa tiến triển cao hơn (16,2% và 31,3% so với 7,3% và 13,0%). Phân tích hồi quy cho thấy đái tháo đường típ 2 là yếu tố nguy cơ độc lập chính (OR ≈ 4), trong khi tiêu chuẩn NAFLD và MASLD liên quan nghịch với xơ hóa. **Kết luận:** Định nghĩa MAFLD cho thấy khả năng nhận diện nhóm bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa và nguy cơ xơ hóa gan tương đối tốt, đồng thời gợi ý rằng rối loạn chuyển hóa có thể đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của gan nhiễm mỡ.

Từ khóa: Gan nhiễm mỡ, gan nhiễm mỡ không do rượu, gan nhiễm mỡ liên quan đến chuyển hóa.

Summary

Objective: To determine the prevalence and associated factors of liver fibrosis in individuals over 55 years of age with hepatic steatosis, defined according to the NAFLD, MAFLD, and MASLD criteria. **Subject and method:** A cross-sectional study was conducted on 397 patients aged ≥ 55 years attending Dai Phuoc General Clinic, Ho Chi Minh City, from October 15 to December 2024. **Result:** The NAFLD, MAFLD, and MASLD groups were comparable in terms of age, BMI, waist circumference, and biochemical parameters. However, the MAFLD group had a higher proportion of males (58.7%) and type 2 diabetes (70.7%). Notably, patients without NAFLD and MASLD exhibited a greater prevalence of advanced fibrosis (16.2% and 31.3% vs. 7.3% and 13.0%). Regression analysis identified type 2 diabetes as the strongest independent risk factor (OR ≈ 4), while NAFLD and MASLD criteria were inversely associated with fibrosis. **Conclusion:** The definition of MAFLD demonstrates a relatively good ability to identify patients with metabolic disorders and an increased risk of liver fibrosis, and also suggests that metabolic dysfunction may play an important role in the pathogenesis and progression of fatty liver disease.

Keywords: Fatty liver, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease.

Ngày nhận bài: 15/9/2025, ngày chấp nhận đăng: 26/9/2025

* Người liên hệ: hungcd@pnt.edu.vn - Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) hiện được xem là một trong những bệnh gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn cầu, một phân tích gộp ghi nhận tỷ lệ hiện mắc toàn cầu của NAFLD là 30,2%¹. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu cắt ngang được công bố của tác giả Trần Thị Khánh Tường và cộng sự năm 2020, tỷ lệ NAFLD ở bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ) lên đến 73,3%². Tuy nhiên, việc định nghĩa NAFLD dựa trên tiêu chí loại trừ rượu và các nguyên nhân gan khác khiến khái niệm này trở nên mơ hồ, không phản ánh đúng bản chất bệnh sinh. Để khắc phục hạn chế này, thuật ngữ bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD) được đề xuất, nhấn mạnh vai trò trung tâm của rối loạn chuyển hóa. Theo hiệp hội APASL, tỷ lệ MAFLD vùng châu Á - Thái Bình Dương dao động 28 - 40%, trong đó Đông Nam Á ~33%³. Tác giả Vũ Quốc Bảo ghi nhận tỷ lệ MAFLD chiếm tới 85,1% ở BN có gan nhiễm mỡ⁴. Gần đây hơn, khái niệm bệnh gan nhiễm mỡ liên quan rối loạn chuyển hóa (MASLD) được quốc tế thống nhất nhằm chuẩn hóa tiêu chuẩn chẩn đoán và tăng tính ứng dụng trong thực hành. Khác với NAFLD, MAFLD và MASLD được xây dựng trên tiêu chí chẩn đoán chủ động, tập trung vào sự hiện diện của rối loạn chuyển hóa, qua đó xác định rõ hơn nhóm BN có nguy cơ tiến triển xơ gan và biến chứng tim mạch⁵.

Trong tiến trình bệnh, xơ hóa gan đóng vai trò quan trọng nhất trong dự báo biến chứng và tử vong liên quan đến gan. Các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận nhiều yếu tố nguy cơ liên quan đến tiến triển xơ hóa, bao gồm tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể, ĐTĐ, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và các dấu ấn sinh học⁶. Tuy nhiên, phần lớn dữ liệu được thu thập ở nhóm dân số trẻ hoặc trung niên. Đối với người cao tuổi, vốn có tỷ lệ mắc bệnh chuyển hóa cao hơn và nguy cơ tiến triển xơ hóa nhanh hơn, dữ liệu vẫn còn hạn chế. Hơn nữa, việc so sánh các yếu tố liên quan đến xơ hóa gan theo ba tiêu chuẩn chẩn đoán (NAFLD, MAFLD và MASLD) chưa được nghiên cứu đầy đủ, đặc biệt tại bối cảnh Việt Nam – nơi tỷ lệ béo phì và bệnh chuyển hóa đang gia tăng nhanh chóng.

Do đó, việc xác định và so sánh các yếu tố liên quan đến xơ hóa gan theo ba tiêu chuẩn này ở nhóm người trên 55 tuổi mắc gan nhiễm mỡ có ý nghĩa quan trọng. Kết quả sẽ giúp làm rõ tính ứng dụng và giá trị tiên lượng của từng tiêu chuẩn, đồng thời cung cấp bằng chứng thực tiễn nhằm định hướng sàng lọc, dự phòng và quản lý BN trong lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN ≥ 55 tuổi phát hiện gan nhiễm mỡ bằng đo đàn hồi thoáng qua.

Tiêu chuẩn loại trừ:

BN có thai hoặc cho con bú

BN lạm dụng bia rượu với ngưỡng rượu ≥ 30 gram/ngày (nam), ≥ 20 gram/ngày (nữ) trong ít nhất 24 tháng gần đây, nhiễm viêm gan B và hoặc viêm gan C⁷.

BN xơ gan.

Những trường hợp không đo được hoặc làm ảnh hưởng đến kết quả đo độ đàn hồi gan thoáng qua như enzyme gan ≥ 150 U/L, có báng bụng, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư gan thứ phát, suy tim,...

Kết quả đo TE không đáng tin cậy: Khi không thỏa $IQR < 30\%$ hoặc không thỏa tỷ lệ thành công $> 60\%$.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Tiêu chuẩn được sử dụng trong nghiên cứu

MAFLD được chẩn đoán theo đồng thuận quốc tế⁸. khi có bằng chứng gan nhiễm mỡ (phát hiện qua chẩn đoán hình ảnh, các dấu ấn xét nghiệm máu hoặc sinh thiết gan) kèm ít nhất 1 trong 3 tiêu chí sau:

- 1) Thừa cân/béo phì ($BMI \geq 23\text{kg/m}^2$ ở người châu Á) hoặc;
- 2) Đái tháo đường típ 2 hoặc
- 3) Rối loạn chuyển hoá (≥ 2 trong các tiêu chí dưới đây):

Vòng bụng $\geq 90\text{cm}$ (nam) hoặc $\geq 80\text{cm}$ (nữ) ở người châu Á.

Huyết áp $\geq 130/85\text{mmHg}$ hoặc đang dùng thuốc đặc trị.

Triglyceride máu $\geq 150\text{mg/dL}$ hoặc đang dùng thuốc đặc trị.

HDL-cholesterol $< 1,0\text{mmol/L}$ (nam) hoặc $< 1,3\text{mmol/L}$ (nữ) hoặc đang dùng thuốc đặc trị.

Tiền đái tháo đường.

Điểm đánh giá đề kháng insulin (HOMA-IR) $\geq 2,5$.

CRP độ nhạy cao (hs-CRP) máu $> 2\text{mg/L}$.

BN được phát hiện gan nhiễm mỡ bằng đo độ đàn hồi gan thoáng qua (FibroScan) và các tiêu chí hầu hết đều được áp dụng trong nghiên cứu, ngoại trừ chỉ số HOMA-IR và hs-CRP.

MASLD được cập nhật mới theo đồng thuận Delphi 2023⁹, chẩn đoán xác định khi có gan nhiễm mỡ dựa vào chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm sinh hoá hoặc mô bệnh học kèm theo ít nhất 1 trong 5 nguy cơ tim mạch - chuyển hoá mà không tìm thấy nguyên nhân nhiễm mỡ khác:

1) BMI ≥ 23 (người châu Á) hoặc chu vi vòng bụng $> 94\text{cm}$ (nam); $> 80\text{cm}$ (nữ)

2) Đường huyết đói $\geq 5,6\text{mmol/L}$ (100 mg/dL) hoặc mức dung nạp đường huyết sau 2 giờ $\geq 7,8\text{mmol/L}$ (140mg/dL) hoặc HbA1c $\geq 5,7\%$ (39mmol/L) hoặc được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 hoặc đang điều trị ĐTĐ típ 2;

3) Huyết áp $\geq 130/85\text{mmHg}$ hoặc đang điều trị thuốc hạ huyết áp;

4) Triglyceride huyết tương: $\geq 150\text{mg/dL}$ hoặc đang điều trị hạ mỡ máu;

5) HDL - cholesterol: 40mg/dL (nam); $\leq 50\text{mg/dL}$ (nữ) hoặc đang điều trị hạ mỡ máu;

Tiêu chuẩn chia độ gan nhiễm mỡ²: dựa theo thông số giảm âm được kiểm soát (CAP) đo bằng FibroScan:

S0: CAP < 234 (dB/m).

S1: CAP = $234 - 269$ (dB/m).

S2: CAP = $270 - 300$ (dB/m).

S3: CAP ≥ 301 (dB/m).

Tiêu chuẩn xác định giai đoạn xơ hóa gan 2: dựa theo độ đàn hồi nhu mô gan đo bằng FibroScan:

F0-1: $< 7,0$ (kPa).

F $\geq$ F2: $7,0 - 8,7$ (kPa).

F $\geq$ F3: $8,7 - 11,5$ (kPa).

F4: $> 11,5$ (kPa).

Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \times p \times (1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu tối thiểu.

α : Mức ý nghĩa = $0,05$.

$p=0,707$ theo nghiên cứu có độ tương đồng nhất là nghiên cứu của Yamamura Sakura và cộng sự về tỷ lệ MAFLD và NAFLD ở BN phát hiện gan nhiễm mỡ qua siêu âm¹⁰.

+ $Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy, chọn hệ số tin cậy là 95% $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

+ d: sai số tuyệt đối cho phép = $0,1$.

Dựa vào các thông số trên, cỡ mẫu là 319 BN.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành từ $15/10/2024$ đến hết $12/2024$ tại phòng khám Đa khoa Đại Phước, TP. Hồ Chí Minh.

Phương tiện nghiên cứu: Đo độ đàn hồi gan và mức độ nhiễm mỡ gan bằng máy FibroScan 530 Compact của hãng Echosens (Pháp).

Chuẩn bị BN: BN không ăn hoặc uống trong vòng 3 tiếng trước khi thực hiện thủ thuật. BN có thể uống các loại thuốc trị bệnh nền của mình với một lượng nước nhỏ (dưới 120ml). Mặc quần áo thoải mái, tránh mặc đồ bó.

Tư thế: Kỹ thuật viên ở phía bên phải BN, BN nằm trên giường, bộc lộ vùng gan, tay trái BN đưa lên cao, hai chân BN đưa sang trái.

Hỏi tiền sử bệnh: Viêm gan B, C; đồng nhiễm HCV- HIV; uống bia rượu hay không, bệnh lý túi mật.

Thao tác đo: Được thực hiện bởi đội ngũ kỹ thuật viên chẩn đoán hình ảnh.

Quy trình thực hiện bao gồm xác định điểm đo và xác định vị trí đầu dò:

Xác định điểm đo: Đo độ đàn hồi gan được thực hiện ở thùy phải của gan, khoảng gian sườn VII- VIII

bên phải của BN (giao điểm của đường ngang qua mũi kiếm xương ức và đường nách giữa phải). Xác định vùng gan dựa vào TM mode và A mode, chọn vùng đo thích hợp có các mặt cắt đồng nhất, không có mạch máu lớn và cách bề mặt da 25 – 65mm.

Vị trí đầu dò: Người khám cầm đầu dò có bôi gel chuyên dụng đặt giữa các khoảng liên sườn, trong khi đo giữ đầu dò luôn vuông góc với bề mặt da BN. Thực hiện đo 10 lần và ghi nhận kết quả.

Tiêu chuẩn đánh giá kết quả đo: Các đèn báo xanh; IQR/med < 30%; Hình ảnh là một đường thẳng liền mạch, hai bờ đều và song song với nhau.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của các nhóm bệnh NAFLD, MAFLD ở BN gan nhiễm mỡ

Bảng 1. So sánh đặc điểm giữa nhóm được chẩn đoán NAFLD, MAFLD, MASLD ở BN gan nhiễm mỡ

Đặc điểm		NAFLD (n = 124)	MAFLD (n = 150)	MASLD (n = 123)
Tuổi		62 [58 - 66]	62 [58 - 66]	62 [58 - 66]
Giới	Nam	49 (39,5%)	88 (58,7%)	49 (39,8%)
	Nữ	75 (60,5%)	62 (41,3%)	74 (60,2%)
BMI		26,16 ± 3,14	26,01 ± 2,97	26,16 ± 3,14
Vòng bụng		91,95 ± 8,87	91,83 ± 8,62	92,05 ± 8,83
ĐTĐ típ 2	Có	38 (30,6%)	106 (70,7%)	38 (30,9%)
	Không	86 (69,4%)	44 (29,3%)	85 (69,1%)
Tăng huyết áp	Có	80 (64,5%)	97 (64,7%)	80 (65%)
	Không	44 (35,5%)	53 (35,3%)	43 (35%)
Chỉ số huyết áp tâm thu (mmHg)		130 [120 - 140]	130 [120 - 140]	130 [120 - 140]
Chỉ số huyết áp tâm trương (mmHg)		80 [70 - 90]	80 [70 - 90]	80 [70 - 90]
Tiểu cầu		241 [196 - 286]	240,22 ± 56,81	244,49 ± 56,79
Glucose (mg/dl)		106 [94 - 118]	105,5 [93,5 - 117,5]	106 [94 - 118]
Creatinin (mg/dl)		0,92 [0,83 - 1,02]	0,92 [0,82 - 1,03]	0,92 [0,83 - 1,02]
AST (U/L)		21,5 [17,05 - 25,95]	22,65 [17,85 - 27,45]	21,4 [16,95 - 25,85]

Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được tiến hành sau khi được sự chấp thuận và thông qua của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch số 1155/TĐHYKPNT-HĐĐĐ chấp thuận ngày 11/10/2024.

Đặc điểm	NAFLD (n = 124)	MAFLD (n = 150)	MASLD (n = 123)
ALT (U/L)	31,6 [21,9 - 41,3]	32,3 [22,9 - 41,7]	31,3 [21 - 41,6]
Triglyceride (mg/dl)	169,5 [107,35 - 231,65]	168 [106,6 - 229,4]	172 [109,5 - 234,5]
Cholesterol (mg/dl)	195 [157,6 - 232,4]	196,65 ± 51,85	199,472 ± 53,65
LDL-c (mg/dl)	110,3 [86,25 - 134,35]	112,19 ± 33,92	113,61 ± 33,97
HDL-c (mg/dl)	48,14 ± 10,71	47,21 ± 10,54	48,06 ± 10,71
Phân phối không chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị [khoảng tứ phân vị] Phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn			

Chúng tôi ghi nhận các nhóm BN theo tiêu chuẩn NAFLD, MAFLD và MASLD có đặc điểm tương đồng về tuổi trung vị (62 tuổi), BMI (~26 kg/m²), vòng bụng (~92cm), huyết áp và các chỉ số sinh hóa (AST, ALT, lipid máu). Tuy nhiên, sự khác biệt nổi bật nằm ở tỷ lệ giới và ĐTĐ típ 2: Nhóm MAFLD có tỷ lệ nam cao hơn (58,7% so với 39,5% ở NAFLD và 39,8% ở MASLD) và đặc biệt tỷ lệ ĐTĐ típ 2 lên tới 70,7%, cao gấp hơn hai lần so với NAFLD (30,6%) và MASLD (30,9%).

Bảng 2. So sánh mức độ nhiễm mỡ, xơ hóa gan của NAFLD và không NAFLD ở BN bệnh gan nhiễm mỡ

Giá trị		NAFLD (n = 124)	Không có NAFLD (n = 31)	p
Chỉ số CAP (dB/m)*		284 [260,5 - 307,5]	274 [258,5 - 289,5]	0,631 ^c
Mức độ nhiễm mỡ gan	S1	45 (36,3%)	12 (38,7%)	0,548 ^a
	S2	39 (31,5%)	12 (38,7%)	
	S3	40 (32,3%)	7 (22,6%)	
Độ đàn hồi gan (kPa)*		5 [3,95 - 6,05]	6,1 [4,75 - 7,45]	0,003 ^c
Giai đoạn xơ hóa gan	F0-1	108 (87,1%)	21 (67,7%)	0,007 ^b
	F2	7 (5,6%)	5 (16,1%)	
	F3	8 (6,5%)	2 (6,5%)	
	F4	1 (0,8%)	3 (9,7%)	

a: Kiểm định Chi bình phương; b: Kiểm định Fisher Exact, c: Kiểm định Mann - Whitney

*: Phân phối không chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị

Kết quả so sánh giữa nhóm NAFLD (n = 124) và nhóm không NAFLD (n = 31) cho thấy chỉ số CAP không khác biệt có ý nghĩa thống kê (284 dB/m [260,5 - 307,5] so với 274 dB/m [258,5 - 289,5], p=0,631). Phân bố mức độ nhiễm mỡ (S1–S3) cũng tương tự nhau (p=0,548). Tuy nhiên, độ đàn hồi gan cao hơn rõ rệt ở nhóm không NAFLD (6,1 kPa [4,75 - 7,45]) so với nhóm NAFLD (5,0 kPa [3,95 - 6,05], p=0,003). Phân bố giai đoạn xơ hóa cũng khác biệt có ý nghĩa (p=0,007): nhóm không NAFLD có tỷ lệ xơ hóa tiến triển (F3 - F4) cao hơn (16,2%) so với nhóm NAFLD (7,3%). Điều này gợi ý rằng mặc dù mức độ nhiễm mỡ tương đồng, nhóm không NAFLD có xu hướng xơ hóa gan nặng hơn.

Bảng 3. So sánh mức độ nhiễm mỡ, xơ hóa gan của MAFLD và không MAFLD ở BN bệnh gan nhiễm mỡ

Giá trị		MAFLD (n = 150)	Không có MAFLD (n = 5)	p
Chỉ số CAP (dB/m)*		283 [262 - 304]	274 [236 - 312]	0,362 ^c
Mức độ nhiễm mỡ gan				1,000 ^b
S1	S1	55 (36,7%)	2 (40%)	
	S2	49 (32,7%)	2 (40%)	
	S3	46 (30,7%)	1 (20%)	
Độ đàn hồi gan (kPa)*		5,1 [4,05 - 6,15]	4,1 [3 - 5,2]	0,226 ^c
Giai đoạn xơ hóa gan	F0-1	124 (82,7%)	5 (100%)	1,000 ^b
	F2	12 (8%)	0 (0%)	
	F3	10 (6,7%)	0 (0%)	
	F4	4 (2,7%)	0 (0%)	

a: Kiểm định Chi bình phương; b: Kiểm định Fisher Exact, c: Kiểm định Mann – Whitney

*: Phân phối không chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị

So sánh nhóm MAFLD (n = 150) với nhóm không MAFLD (n = 5) cho thấy chỉ số CAP cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa (283 dB/m [262 - 304] so với 274 dB/m [236–312], p=0,362). Tỷ lệ các mức độ nhiễm mỡ (S1–S3) giữa hai nhóm cũng tương đồng (p=1,000). Độ đàn hồi gan ở nhóm MAFLD có xu hướng cao hơn (5,1 kPa [4,05 - 6,15]) so với nhóm không MAFLD (4,1 kPa [3 - 5,2]) nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,226). Về giai đoạn xơ hóa, nhóm MAFLD ghi nhận 17,4% BN có xơ hóa tiến triển (F2–F4), trong khi nhóm không MAFLD không có trường hợp nào, tuy nhiên khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê (p=1,000), có thể do cỡ mẫu nhóm không MAFLD rất nhỏ.

Bảng 4. So sánh mức độ nhiễm mỡ, xơ hóa gan của MASLD và không MASLD ở BN bệnh gan nhiễm mỡ

Giá trị		MASLD (n = 123)	Không có MASLD (n = 32)	p
Chỉ số CAP (dB/m)*		284 [261 - 307]	273,5 [258 - 289]	0,417 ^c
Mức độ nhiễm mỡ gan	S1	44 (35,8%)	13 (40,6%)	0,509 ^b
	S2	39 (31,7%)	12 (37,5%)	
	S3	40 (32,5%)	7 (21,9%)	
Độ đàn hồi gan (kPa)*		5 [4 - 6]	6,05 [4,55 - 7,55]	0,008 ^c
Giai đoạn xơ hóa gan	F0-1	107 (87%)	22 (68,8%)	0,009 ^b
	F2	7 (5,7%)	5 (15,6%)	
	F3	8 (6,5%)	2 (6,3%)	
	F4	1 (0,8%)	3 (9,4%)	

a: Kiểm định Chi bình phương, b: Kiểm định Fisher Exact, c: Kiểm định Mann - Whitney

*: Phân phối không chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị

Khi so sánh nhóm MASLD (n = 123) với nhóm không MASLD (n = 32), chỉ số CAP cũng cho thấy không có sự khác biệt đáng kể (284 dB/m [261 - 307] so với 273,5 dB/m [258 - 289], p=0,417). Phân bố mức độ nhiễm mỡ (S1 - S3) cũng tương tự giữa hai nhóm (p=0,509). Tuy nhiên, độ đàn hồi gan ở nhóm không MASLD cao hơn rõ rệt (6,05 kPa [4,55 - 7,55]) so với nhóm MASLD (5,0 kPa [4 - 6], p=0,008). Điều này phản ánh qua phân

bổ giai đoạn xơ hóa, khi nhóm không MASLD có tỷ lệ xơ hóa tiến triển (F2 - F4) cao hơn đáng kể (31,3%) so với nhóm MASLD (13,0%), với khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,009$).

3.2. Các yếu tố liên quan tới tình trạng xơ hóa ở BN gan nhiễm mỡ

Bảng 5. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các đặc điểm liên quan tình trạng xơ hoá gan ở BN gan nhiễm mỡ

Đặc điểm	OR (KTC 95%)	p
Tuổi	1,032 (0,965 - 1,105)	0,358
Giới	1,529 (0,656 - 3,564)	0,325
BMI	1,064 (0,921 - 1,228)	0,400
Vòng bụng	1,014 (0,966 - 1,064)	0,569
Mạch	1,018 (0,985 - 1,051)	0,293
Lượng cồn tiêu thụ	1,008 (0,983 - 1,034)	0,531
ĐTĐ típ 2	3,161 (1,327 - 7,534)	0,009
Tăng huyết áp	1,378 (0,557 - 3,408)	0,488
Số năm tăng huyết áp	0,994 (0,936 - 1,057)	0,853
Tiểu cầu	0,992 (0,985 - 1,001)	0,067
Glucose	1,007 (0,993 - 1,021)	0,345
Creatinin	3,573 (0,319 - 40,070)	0,302
LDL-c	0,987 (0,974 - 1,001)	0,062
HDL-c	0,947 (0,903 - 0,993)	0,025
NAFLD	0,311 (0,124 - 0,779)	0,013
MAFLD	0	0,999
MASLD	0,329 (0,132 - 0,820)	0,017

Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy trong số các yếu tố được phân tích, ĐTĐ típ 2 có mối liên quan rõ rệt với xơ hóa gan (OR=3,161; KTC 95%: 1,327–7,534; $p=0,009$), làm tăng nguy cơ gấp hơn 3 lần. Ngoài ra, HDL-c thấp (OR=0,947; KTC 95%: 0,903–0,993; $p=0,025$) cũng liên quan đến nguy cơ xơ hóa cao hơn, phản ánh vai trò bảo vệ của HDL-c. Đáng chú ý, tiêu chuẩn chẩn đoán NAFLD (OR=0,311; $p=0,013$) và MASLD (OR=0,329; $p=0,017$) có mối liên quan nghịch với xơ hóa gan, gợi ý rằng nhóm không đáp ứng các tiêu chuẩn này lại có xu hướng xơ hóa nặng hơn. Các yếu tố còn lại như tuổi, giới, BMI, vòng bụng, tăng huyết áp, glucose máu, LDL-c... không đạt ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 6. Phân tích hồi quy logistic đa biến các đặc điểm liên quan tình trạng xơ hoá gan của NAFLD ở BN gan nhiễm mỡ

Đặc điểm	OR (KTC 95%)	p
ĐTĐ típ 2	4,009 (1,473 - 10,915)	0,007
Tiểu cầu	0,994 (0,986 - 1,003)	0,187
LDL-c	0,997 (0,982 - 1,013)	0,744
HDL-c	0,954 (0,904 - 1,007)	0,088
NAFLD	0,301 (0,107 - 0,845)	0,023

Khi phân tích đa biến trên nhóm BN NAFLD chỉ có ĐTĐ típ 2 và tiêu chuẩn NAFLD liên quan độc lập đến tình trạng xơ hóa gan. Cụ thể, BN có ĐTĐ típ 2 có nguy cơ xơ hóa gan cao gấp khoảng 4 lần so với không mắc (OR = 4,009; KTC 95%: 1,473–10,915; $p=0,007$). Ngược lại, chẩn đoán NAFLD liên quan nghịch với xơ hóa

gan (OR=0,301; KTC 95%: 0,107–0,845; p=0,023), nghĩa là nhóm không NAFLD lại có xu hướng xơ hóa nặng hơn. Các yếu tố khác như số lượng tiểu cầu, LDL-c và HDL-c không đạt ý nghĩa thống kê.

Bảng 7. Phân tích hồi quy logistic đa biến các đặc điểm liên quan tình trạng xơ hoá của MASLD ở BN gan nhiễm mỡ

Đặc điểm	OR (KTC 95%)	p
ĐTĐ típ 2	3,998 (1,468 - 10,888)	0,007
Tiểu cầu	0,994 (0,986 - 1,003)	0,191
LDL-c	0,997 (0,982 - 1,012)	0,710
HDL-c	0,953 (0,903 - 1,006)	0,084
MASLD	0,310 (0,111 - 0,869)	0,026

Phân tích hồi quy logistic đa biến đối với MASLD cho thấy kết quả tương tự như phân tích với NAFLD. ĐTĐ típ 2 là yếu tố nguy cơ độc lập, làm tăng khả năng xơ hóa gan gấp khoảng 4 lần (OR = 3,998; KTC 95%: 1,468 - 10,888; p=0,007). Ngược lại, tiêu chuẩn MASLD có mối liên quan nghịch với xơ hóa gan (OR = 0,310; KTC 95%: 0,111 - 0,869; p=0,026), cho thấy nhóm không MASLD lại có xu hướng xơ hóa nặng hơn. Các yếu tố khác như số lượng tiểu cầu, LDL-c và HDL-c không đạt ý nghĩa thống kê (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy các nhóm BN được chẩn đoán theo tiêu chuẩn NAFLD, MAFLD và MASLD có nhiều đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng tương đồng. Tuy nhiên, sự khác biệt đáng chú ý được ghi nhận ở tỷ lệ giới và ĐTĐ típ 2. Nhóm MAFLD có tỷ lệ nam giới cao hơn đáng kể (58,7% so với khoảng 39% ở NAFLD và MASLD), đồng thời tỷ lệ mắc ĐTĐ típ 2 vượt trội (70,7%), gấp hơn hai lần so với NAFLD (30,6%) và MASLD (30,9%). Nghiên cứu của tác giả Laurens A van Kleef cho thấy có đến 20% mắc ĐTĐ típ 2, trong khi không có BN nào ở nhóm NAFLD mắc ĐTĐ típ 2, với p<0,01¹¹. Nghiên cứu của tác giả Xinjuan Huang cũng cho thấy nhóm MAFLD cũng có tỉ lệ mắc ĐTĐ cao hơn hai nhóm còn lại, dù chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê¹². Các bằng chứng trên cho thấy định nghĩa MAFLD với yêu cầu bắt buộc có rối loạn chuyển hóa đã tạo ra một nhóm BN có đặc điểm lâm sàng đồng nhất hơn, làm nổi bật vai trò trung tâm của bệnh đồng mắc trong sinh bệnh học và phân tầng nguy cơ của gan nhiễm mỡ.

Khi so sánh tình trạng nhiễm mỡ và xơ hóa gan giữa nhóm có và không có chẩn đoán NAFLD, MAFLD, MASLD, kết quả cho thấy chỉ số CAP và mức độ nhiễm mỡ (S1 - S3) nhìn chung không khác biệt đáng kể. Tuy nhiên, sự khác biệt rõ rệt nằm ở độ đàn hồi gan và phân bố giai đoạn xơ hóa. Cả ở NAFLD và MASLD, nhóm không thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán lại có độ đàn hồi gan cao hơn và tỷ lệ xơ hóa tiến triển (F2–F4) lớn hơn. Trong khi đó, so sánh giữa nhóm MAFLD và không MAFLD không cho thấy khác biệt đáng kể, có thể do cỡ mẫu nhóm không MAFLD quá nhỏ (n = 5). Quan sát này phù hợp với báo cáo của tác giả Haoxuan Zou, trong đó không có sự khác biệt đáng kể về chỉ số CAP giữa ba nhóm bệnh, với giá trị trung bình dao động từ 322–324 dB/m¹³. Còn nghiên cứu của tác giả Su Lin trên dữ liệu NHANES III (1988–1994) cho thấy nhóm MAFLD có điểm FIB-4 trung bình là 1,07 ± 1,37 và BARD score là 2,64 ± 0,97, cao hơn so với nhóm NAFLD (FIB-4: 1,01 ± 0,84; BARD: 2,52 ± 0,93)¹⁴.

Về mặt sinh lý bệnh cả ba định nghĩa đều lấy gan nhiễm mỡ làm điều kiện tiên quyết để chẩn đoán. Sự khác biệt giữa các thể bệnh nằm chủ yếu ở cách phân loại và nhận diện yếu tố đi kèm như rối loạn chuyển hóa (MAFLD), tiêu chuẩn loại trừ (NAFLD), hay cách tiếp cận linh hoạt với các yếu tố phối hợp như MASLD. Tuy nhiên, tại thời điểm đánh giá, gan nhiễm mỡ thường là biểu hiện sớm trong tiến trình bệnh sinh, trong khi các yếu tố như viêm gan hoặc xơ hóa cần thời gian để hình thành. Vì vậy, CAP - một chỉ số phản ánh lượng mỡ tích tụ - có thể tương đồng giữa các nhóm, trong khi các chỉ số phản ánh tổn thương gan sâu hơn như độ đàn hồi

hoặc sinh thiết mô gan mới có thể giúp phân biệt nguy cơ tiến triển bệnh lý.

Trong phân tích đơn biến, ĐTĐ típ 2 nổi bật là yếu tố nguy cơ làm tăng nguy cơ xơ hóa gấp hơn 3 lần ($OR = 3,161$; $p=0,009$). HDL-c thấp cũng liên quan có ý nghĩa ($OR = 0,947$; $p=0,025$), phù hợp với vai trò bảo vệ tim mạch - chuyển hóa của phân suất cholesterol này. Ngoài ra, tiêu chuẩn chẩn đoán NAFLD và MASLD lại liên quan nghịch với xơ hóa, nghĩa là nhóm không đáp ứng các tiêu chuẩn này lại có xu hướng xơ hóa nặng hơn. Nghiên cứu của tác giả Sakura Yamamura cũng ghi nhận MAFLD ($OR: 4,401$; KTC 95%: 2,144 - 10,629), và NAFLD ($OR: 1,721$; KTC 95%: 1,009 - 2,951; $p=0,0463$) đều có liên quan độc lập với tình trạng xơ hóa gan có ý nghĩa. Tuy nhiên, trong phân tích bằng cây quyết định, MAFLD - chứ không phải NAFLD - là yếu tố phân loại ban đầu cho tình trạng xơ hóa gan có ý nghĩa. Độ nhạy trong phát hiện xơ hóa gan cao hơn có ý nghĩa ở nhóm MAFLD so với NAFLD (93,9% so với 73,0%)¹⁵. Điều này có thể liên quan đến những yếu tố không nằm trong tiêu chí chẩn đoán như tình trạng viêm gan siêu vi mạn tính, sử dụng rượu liều thấp kéo dài, hoặc trường hợp gan nhiễm mỡ ở người có thể trạng bình thường (lean NAFLD) - vốn thường bị bỏ sót trong các mô hình đánh giá nguy cơ truyền thống. Trong khi đó, định nghĩa MAFLD - với tính bao quát cao hơn do tích hợp các yếu tố chuyển hóa - có xu hướng liên quan thuận với nguy cơ xơ hóa.

Kết quả trên cho thấy ở nhóm BN ≥ 55 tuổi, cả NAFLD, MAFLD và MASLD đều có giá trị tiên lượng trong đánh giá xơ hóa. Tuy nhiên, định nghĩa MAFLD dường như bao phủ tốt hơn các yếu tố chuyển hóa nền, qua đó phản ánh chính xác hơn cơ chế sinh lý bệnh của tình trạng gan nhiễm mỡ. Cách tiếp cận này giúp nhận diện nhóm BN có nguy cơ tiến triển xơ hóa và biến chứng tim mạch cao hơn, đặc biệt là những trường hợp có kèm hội chứng chuyển hóa, ĐTĐ 2 hay béo phì - vốn thường bị bỏ sót khi sử dụng định nghĩa NAFLD truyền thống.

Về mặt sinh lý bệnh, quá trình xơ hóa không chỉ đơn thuần do tích tụ lipid trong gan, mà là hệ quả của tương tác phức tạp giữa rối loạn chuyển hóa, tổn thương tế bào gan và các đáp ứng viêm mạn tính. Một số BN có thể tiến triển xơ hóa gan không

chỉ đơn thuần qua cơ chế tích tụ mỡ, mà còn thông qua các yếu tố khác như viêm mạn tính mức độ thấp, rối loạn miễn dịch, biến đổi hệ vi sinh đường ruột (gut microbiota dysbiosis) hoặc ảnh hưởng của yếu tố di truyền và biểu sinh (chẳng hạn biến thể PNPLA3, TM6SF2)¹⁶. Những BN này có thể không thỏa các tiêu chuẩn chẩn đoán NAFLD/MASLD nhưng vẫn mang nguy cơ xơ hóa cao.

Do đó việc chuyển dịch từ NAFLD sang MAFLD và gần đây là MASLD có ý nghĩa quan trọng về mặt dịch tễ và thực hành lâm sàng. Một mặt, nó khắc phục được tính chất “định nghĩa bằng loại trừ” của NAFLD, vốn gây khó khăn trong phân loại và làm mờ nhạt mối liên hệ bệnh sinh với rối loạn chuyển hóa. Mặt khác, việc dựa vào tiêu chí chẩn đoán chủ động như MAFLD/MASLD giúp sàng lọc BN nguy cơ cao một cách hệ thống, từ đó định hướng chiến lược quản lý toàn diện không chỉ ở mức gan mà còn đối với các bệnh lý đồng mắc như tim mạch hay chuyển hóa.

Nghiên cứu vẫn còn một số điểm hạn chế. Số lượng BN không mắc MAFLD có dữ liệu đánh giá mức độ gan nhiễm mỡ còn ít, gây khó khăn cho việc thực hiện các phân tích chuyên sâu.

Trong tương lai, các nghiên cứu cần được thực hiện theo thiết kế đa trung tâm, với cỡ mẫu lớn, và tích hợp thêm yếu tố di truyền cùng các chỉ dấu sinh học để dự báo tốt hơn nguy cơ tiến triển xơ hóa và hỗ trợ quản lý lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy đái tháo đường típ 2 là yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng nhất liên quan đến xơ hóa gan ở bệnh nhân ≥ 55 tuổi mắc gan nhiễm mỡ. Nhóm bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn MAFLD có đặc điểm rối loạn chuyển hóa rõ rệt hơn, gợi ý giá trị tiềm năng trong phân tầng nguy cơ. Tuy nhiên, hiện chưa có đủ bằng chứng để khẳng định ưu thế tuyệt đối của MAFLD so với NAFLD và MASLD; các kết quả này cần được xác nhận qua nghiên cứu đa trung tâm, với cỡ mẫu lớn và phân tích chẩn đoán học đầy đủ.

Đóng góp của tác giả: Tất cả các tác giả đã đóng góp trong thu thập và xử lý dữ liệu, vẽ biểu đồ và chuẩn bị bản thảo của bài báo.

Nguồn tài trợ: Nghiên cứu này không nhận nguồn tài trợ nào.

Tự nguyện tham gia nghiên cứu: Người nhà BN đồng ý cho sử dụng thông tin của BN trong bài báo.

Xung đột lợi ích: Không có xung đột về tài chính hoặc quan hệ cá nhân ảnh hưởng đến quá trình thực hiện bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amini-Salehi E, Letafatkar N, Norouzi N et al (2024) *Global Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Review Meta-Analysis comprising a Population of 78 million from 38 Countries*. Archives of medical research 55(6): 103043. doi:10.1016/j.arcmed.2024.103043.
2. Tuong TTK, Tran DK, Phu PQT, Hong TND, Dinh TC, Chu DT (2020) *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Evaluation of Hepatic Fibrosis and Steatosis Using Fibroscan*. Diagnostics (Basel Switzerland) 10(3). doi:10.3390/diagnostics10030159.
3. Eslam M, Fan JG, Yu ML et al (2025) *The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*. Hepatology international 19(2): 261-301. doi:10.1007/s12072-024-10774-3.
4. Vũ Quốc Bảo, Nguyễn Ngọc Tường Vy (2022) *Tỷ lệ và một số đặc điểm bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa ở bệnh nhân bị gan nhiễm mỡ tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định*. Tạp chí y dược học Phạm Ngọc Thạch.
5. Portincasa P (2023) *NAFLD, MAFLD, and beyond: one or several acronyms for better comprehension and patient care*. Intern Emerg Med 18(4): 993-1006. doi:10.1007/s11739-023-03203-0.
6. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, Singh S, Murad MH, Loomba R (2025) *Global Prevalence of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 23(7): 1123-1134. doi:10.1016/j.cgh.2024.08.020.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al (2018) *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology (Baltimore, Md) 67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367.
8. Eslam M, Sanyal AJ, George J (2020) *MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. Gastroenterology 158(7):1999-2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
9. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al (2023) *A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature*. Hepatology (Baltimore, Md) 78(6):1966-1986. doi:10.1097/hep.0000000000000520.
10. Yamamura S et al (2020) *MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD*. Liver International. 2020;(10.1111/liv.14675 12):40. doi:3018-3030.
11. van Kleef LA, Ayada I, Alferink LJM, Pan Q, de Knecht RJ (2022) *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease improves detection of high liver stiffness: The Rotterdam Study*. Hepatology 75(2): 419-429. doi:10.1002/hep.32131.
12. Huang X, Yu R, Tan X et al (2025) *Comparison of NAFLD, MAFLD, and MASLD Prevalence and Clinical Characteristics in Asia Adults*. J Clin Exp Hepatol 15(1): 102420. doi:10.1016/j.jceh.2024.102420.
13. Zou H, Ma X, Pan W, Xie Y (2024) *Comparing similarities and differences between NAFLD, MAFLD, and MASLD in the general U.S. population*. Front Nutr 11: 1411802. doi:10.3389/fnut.2024.1411802.
14. Lin S, Huang J, Wang M et al (2020) *Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world*. Liver Int 40(9):2082-2089. doi:10.1111/liv.14548.
15. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T et al (2020) *MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD*. Liver Int 40(12):3018-3030. doi:10.1111/liv.14675.
16. Kuchay MS, Choudhary NS, Mishra SK (2020) *Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD*. Diabetes Metab Syndr 14(6): 1875-1887. doi:10.1016/j.dsx.2020.09.026.