

FIBROSIS-4: CÔNG CỤ HỮU ÍCH GIÚP DỰ ĐOÁN XƠ HÓA GAN TIẾN TRIỂN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Vũ Quốc Bảo^{1,2}, Trần Xuân Linh¹,
Lê Nguyễn Thụy Khương¹, Trần Lâm Cường¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiệp hội Đái Tháo Đường Hoa Kỳ khuyến cáo tầm soát nguy cơ xơ hóa gan tiến triển ở bệnh nhân đái tháo đường bằng chỉ số Fibrosis-4 (FIB-4). Tuy nhiên, giá trị của chỉ số này chưa được xác định rõ ở bệnh nhân Việt Nam.

Mục tiêu nghiên cứu: Nhằm lượng giá độ chính xác của FIB-4 trong việc phân nhóm nguy cơ xơ hóa gan ở bệnh nhân đái tháo đường người Việt Nam.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang tiến cứu gồm 155 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đến khám tại bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 7 đến tháng 12/2023. Chỉ số FIB-4 được tính theo tuổi, AST, ALT và số lượng tiểu cầu. Đo độ cứng của gan bằng máy FibroScan. Xác định xơ hóa gan đáng kể ($F \geq 2$), xơ hóa gan tiến triển ($F \geq 3$) và xơ gan ($F4$) lần lượt dựa theo LSM $\geq 7,0$ kPa, $\geq 8,7$ kPa và $\geq 11,5$ kPa. Điểm cắt FIB-4 để loại trừ nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan là 1,19. Điểm cắt FIB-4 để xác định nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan là 2,67.

Kết quả: 37 trong 155 bệnh nhân có xơ hóa gan đáng kể, 24 trường hợp xơ hóa gan tiến triển (15,48%) và 16 trường hợp xơ gan (10,32%). FIB-4 tương quan có ý nghĩa thống kê với LSM

(hệ số tương quan hiệu chỉnh 0,48; $p < 0,01$). FIB-4 thể hiện khả năng tiên đoán tốt xơ hóa gan tiến triển (AUROC 0,80; điểm cắt tối ưu 1,46) và xơ gan (AUROC 0,81; điểm cắt tối ưu 1,53). Trong tiên đoán xơ hóa gan đáng kể, FIB-4 chỉ thể hiện độ chính xác mức độ vừa với AUROC là 0,73. Điểm cắt FIB-4 để loại trừ nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan là 1,19, với giá trị tiên đoán âm đều $\geq 95\%$. Điểm cắt FIB-4 để xác định nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan là 2,67 với giá trị tiên đoán dương lần lượt là 71,42% và 57,14%. Phân tích dưới nhóm cho thấy ở nhóm ≥ 65 tuổi, điểm cắt FIB-4 là 1,48 để loại trừ nguy cơ xơ hóa gan tiến triển, giá trị tiên đoán âm là 94,45%.

Kết luận: Chỉ số FIB-4 có giá trị tốt trong dự đoán xơ hóa gan tiến triển và xơ gan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

Từ khóa: Đái tháo đường típ 2, bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ hóa gan tiến triển, xơ gan, fibrosis-4

SUMMARY

FIBROSIS-4: AN USEFUL TOOL FOR PREDICTION OF LIVER ADVANCED FIBROSIS AMONG PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES MELLITUS

Background: Standards of Care in Diabetes of the American Diabetes Association recommends the screening of advanced liver fibrosis by using of fibrosis-4 (FIB-4) index among diabetic patients. Nevertheless, its value has not been well studied in Vietnamese diabetic patients.

¹Bệnh viện Nhân dân Gia Định

²Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: BS. CKII. Vũ Quốc Bảo

Email: bsquocbao@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 31/3/2024

Ngày phản biện khoa học: 31/5/2024

Ngày duyệt bài: 08/7/2024

Objectives: To evaluate the diagnosis accuracy of FIB-4 in risks stratification of fibrosis in Vietnamese patients with type-2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: Crosssectional, prospective study, including 155 consecutive T2DM patients visiting Gia Dinh People's Hospital from July to December 2023. FIB-4 index based on age, AST, ALT levels, and platelet count, was calculated. Liver stiffness measurement was done with FibroScan. Significant liver fibrosis ($F \geq 2$), advanced fibrosis ($F \geq 3$) and cirrhosis (F4) were classified by $LSM \geq 7.0$ kPa, ≥ 8.7 kPa and ≥ 11.5 kPa.

Results: 37 of the 155 patients in the study have significant fibrosis, 24 have advanced fibrosis, and 16 have cirrhosis. FIB-4 significantly correlated with LSM (correlation coefficient was 0,048; $p < 0,01$). FIB-4 exposed good accuracy in predicting advanced fibrosis (AUROC 0.80, optimum cut-offs 1.46) and cirrhosis (AUROC 0.81, optimum cut-offs 1.53). In predicting significant fibrosis, FIB-4 only revealed moderate accuracy with AUROC 0.73. FIB-4 cut-off for exclusion of advanced fibrosis and cirrhosis was 1.19, negative predictive values $\geq 95\%$. FIB-4 cut-off for suspicion of advanced fibrosis and cirrhosis was 2.67, positive predictive values were 71.42 and 57.14, respectively. Subgroup analysis revealed higher FIB-4 cut-off for exclusion of advanced fibrosis at age ≥ 65 , negative predictive value was 94.45%.

Conclusions: FIB-4 index showed good performance to predict liver advanced fibrosis and cirrhosis in T2DM patients.

Keywords: type-2 diabetes mellitus, fibrosis-4, advanced liver fibrosis, cirrhosis, metabolic-associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường típ 2 (ĐTĐ 2) là một trong những bệnh không lây nhiễm phổ biến

nhất trên thế giới. Nếu không được quản lý điều trị phù hợp, bệnh có thể gây ra các biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn bao gồm các biến cố tim mạch, bệnh thận mạn, giảm hoặc mất thị lực và bàn chân đái tháo đường. Bên cạnh ĐTĐ 2, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (BGNMKDR) hay bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (BGNMLCH) là bệnh gan mạn có tỷ lệ mắc cao nhất thế giới, chiếm 32,16% người ≥ 20 tuổi.[8] Bệnh đặc biệt phổ biến ở bệnh nhân ĐTĐ 2, chiếm khoảng 65,0-73,8%. Bên cạnh viêm gan vi rút B và C mạn, BGNMLQCH và ĐTĐ 2 cũng làm tăng nguy cơ xơ hóa gan, do đó, tăng nguy cơ gây ra những kết quả bất lợi như tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do gan, xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, biến cố tim mạch và các bệnh ung thư khác. Hiệp hội Đái Tháo Đường Hoa Kỳ khuyến nghị sàng lọc xơ hóa gan tiến triển cho bệnh nhân ĐTĐ bằng chỉ số Fibrosis-4 (FIB-4).[2] FIB-4 đã được chứng minh là một công cụ hiệu quả để tiên lượng bệnh xơ gan tiến triển ở các đối tượng viêm gan vi rút mạn. Tuy nhiên, giá trị của nó chưa được nghiên cứu chi tiết ở bệnh nhân đái tháo đường Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá độ chính xác của FIB-4 trong phân tầng nguy cơ xơ hóa tiến triển và xơ gan ở bệnh nhân Việt Nam mắc ĐTĐ 2.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định mối tương quan giữa chỉ số FIB-4 và độ đàn hồi gan
- Xác định diện tích dưới đường cong và các điểm cắt của chỉ số FIB-4 trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển và xơ gan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

Phương pháp và thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiên cứu cắt ngang có phân

tích trên 155 bệnh nhân ĐTĐ 2 từ tháng 7 đến tháng 12 năm 2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Toàn bộ bệnh nhân ≥ 18 tuổi đến khám tại Khoa Khám Bệnh của bệnh viện Nhân dân Gia Định có chẩn đoán đái tháo đường típ 2 theo tiêu chuẩn ADA năm 2023.[2]

Tiêu chuẩn loại trừ:

Suy tim NYHA ≥ 3 , bệnh thận mạn giai đoạn cuối, viêm gan cấp (ALT hoặc AST ≥ 150 U/L), được chẩn đoán mắc các bệnh lý huyết học hoặc nhiễm trùng có thể ảnh hưởng số lượng tiểu cầu, bàng quang, ung thư gan, phụ nữ có thai.

Tiêu chí đánh giá:

Các thông số được thu thập gồm: tuổi (năm), giới tính, thời gian chẩn đoán ĐTĐ (năm), chiều cao (m), cân nặng (kg), vòng eo (cm), BMI, số lượng tiểu cầu, AST, ALT, creatinin, HbA1C, triglycerid, cholesterol toàn phần, HDL-C.

Thừa cân và béo phì được xác định khi BMI lần lượt ≥ 23 kg/m² và ≥ 27 kg/m².

Béo phì vùng bụng khi vòng bụng ≥ 90 cm (nam), ≥ 80 cm (nữ).

Tăng huyết áp được xác định khi huyết áp $\geq 140/90$ mmHg hoặc đang dùng thuốc điều trị tăng huyết áp.

Uống nhiều rượu bia được định nghĩa khi lượng tiêu thụ hàng tuần (trong vòng ≥ 2 năm gần đây) ≥ 210 gram ở nam và ≥ 140 gram ở nữ.

Triglyceride cao được xác định ở mức $\geq 1,7$ mmol/L. HDL-C thấp được xác định ở mức $\leq 1,0$ mmol/L đối với nam và $\leq 1,3$ mmol/L đối với nữ.

Rối loạn lipid máu được xác định khi bệnh nhân có triglyceride cao hoặc HDL-C thấp hoặc đang dùng thuốc điều trị rối loạn lipid máu.

Nhiễm vi rút viêm gan B khi HBsAg

dương tính. Nhiễm vi rút viêm gan C khi có RNA-HCV và/hoặc anti-HCV dương tính.

Bệnh gan nhiễm mỡ khi có kết quả siêu âm bụng ghi nhận gan nhiễm mỡ hoặc thông số giảm âm được kiểm soát (CAP) khi đo FibroScan ≥ 234 dB/m.

FIB-4 được tính dựa trên tuổi, AST, ALT và tiểu cầu theo công thức gốc.[6]

$$\text{FIB-4} = (\text{Tuổi} \times \text{AST}) / (\text{Tiểu cầu} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

Xác định các mức độ xơ hóa gan bằng độ cứng gan (Liver Stiffness Measurement – LSM) với máy FibroScan, được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa Chẩn Đoán Hình Ảnh. Đặc điểm máy: FibroScan 530 Compact, SN: F81675; đầu dò M+, SN 2000145, nhà sản xuất Echosens™, Pháp. Các ngưỡng đánh giá xơ hóa gan gồm: F0-1: LSM $< 7,0$; F ≥ 2 : LSM $\geq 7,0$ kPa; F ≥ 3 : LSM $\geq 8,7$ kPa; F4: $\geq 11,5$ kPa.[7]

Xử lý thống kê

Phần mềm SPSS 22.0 được sử dụng để phân tích số liệu. Tính tần số và tỉ lệ phần trăm với các biến số định tính. Tính trung bình và độ lệch chuẩn (nếu phân bố chuẩn) hoặc trung vị, bách phân vị 25% và 75% (nếu phân bố không chuẩn) đối với các biến số định lượng. Tìm mối liên quan đơn biến và đa biến của các biến đã chọn với xơ hóa gan đáng kể, xơ hóa gan tiến triển và xơ gan. Xác định diện tích dưới đường cong, xác định điểm cắt tối ưu Youden để tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương của FIB-4 trong tiên đoán xơ hóa gan đáng kể, xơ hóa gan tiến triển và xơ gan. Ý nghĩa thống kê được xác định là $p < 0,05$. Chúng tôi cũng tiến hành phân tích dưới nhóm theo tuổi gồm < 65 tuổi và ≥ 65 tuổi vì theo McPherson và cộng sự, khả năng dương tính giả trong dự đoán xơ hóa gan tiến triển có thể tăng cao ở nhóm tuổi ≥ 65 tuổi.[4]

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 155 bệnh nhân ĐTĐ 2 được chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $58,37 \pm 10,55$. Bảng 1 trình bày các đặc điểm của dân số nghiên cứu.

Bảng 1: Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	n (%)	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn Trung vị (Bách phân vị 25%; 75%)
Tuổi		$58,4 \pm 10,5$
≤ 35 tuổi	1 (0,6)	
36 – 64 tuổi	113 (72,90)	
≥ 65 tuổi	41 (26,5)	
Giới		
Nam	64 (41,3)	
Nữ	91 (58,7)	
Cân nặng (kg)		$62,0 \pm 10,1$
Chiều cao (m)		$157,9 \pm 8,1$
BMI (kg/m^2)		$24,8 \pm 3,5$
Thừa cân/béo phì	109 (70,3)	
Béo bụng	125 (80,6)	
Thời gian mắc ĐTĐ (năm)		4,00 (1,0;10,0)
Tăng huyết áp	102 (65,8)	
Rối loạn lipid máu	114 (73,5)	
Hút thuốc lá	21 (13,5)	
Uống rượu bia nhiều	20 (12,9)	
Ít vận động	95 (61,3)	
Viêm gan B	17 (11,0)	
Viêm gan C	5 (3,2)	
BGNMLQCH	121 (77,1)	
BGNMKDR	93 (60,0)	
HbA1c (%)		$7,6 \pm 1,7$
AST (U/L)		26,6 (20,9; 34,9)
ALT (U/L)		30,1 (20,3; 45,4)
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)		$82,3 \pm 19,3$
PLT (K/mm^3)		$257,6 \pm 67,7$
FIB-4		1,2 (0,9; 1,6)
CAP (dB/m)		$265,4 \pm 58,4$
Độ đàn hồi gan (kPa)		5,4 (4,30; 6,8)
F0-1 (LSM $< 7,0$ kPa)	118 (76,1)	
F ≥ 2 (LSM $\geq 7,0$ kPa)	37 (23,9)	
F ≥ 3 (LSM $\geq 8,7$ kPa)	24 (15,5)	
F4 (LSM $\geq 11,5$ kPa)	16 (10,3)	

Phân tích các yếu tố tương quan với độ đàn hồi gan**Bảng 2: Phân tích tương quan tuyến tính giữa các yếu tố dự đoán và LSM**

Đặc điểm	p	Đặc điểm	p
Tuổi	0,571	Viêm gan B	0,17
BMI	0,048*	Viêm gan C	0,09
Thời gian mắc ĐTĐ	0,619	HbA1c (%)	0,02*
Rối loạn lipid máu	0,270	AST (U/L)	0,55
Uống rượu bia nhiều	0,264	ALT (U/L)	0,09
Ít vận động	0,610	PLT (K/mm ³)	0,25
Gan nhiễm mỡ	0,044*	FIB-4	< 0,01*

(*): Tương quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ **Bảng 3: Hệ số tương quan tuyến tính của các biến có tương quan độc lập với LSM**

Biến số tiên lượng	Hệ số tương quan chưa hiệu chỉnh	Hệ số tương quan hiệu chỉnh	p
Hằng số	-8,15	---	
BMI	0,16	0,13	0,04
HbA1c (%)	0,37	0,15	0,02
FIB-4	3,29	0,48	<0,01
Gan nhiễm mỡ	1,35	0,14	0,04

Mô hình hồi quy tuyến tính:

LSM (kPa) = 0,48 x FIB-4 + 0,13 x BMI

+ 0,15 x HbA1c + 0,14 x (gan nhiễm mỡ)

Kiểm định F tính phù hợp của mô hình: F

= 9,08, $p < 0,01 \Rightarrow$ mô hình trên phù hợp.

FIB-4 có tương quan tuyến tính với LSM

có ý nghĩa thống kê.

Giá trị của FIB-4 trong tiên đoán các giai đoạn xơ hóa gan:**Bảng 4: Diện tích dưới đường cong (AUROC) của chỉ số FIB-4 trong tiên đoán các giai đoạn xơ hóa gan**

Giai đoạn xơ hóa gan	Xơ hóa gan đáng kể	Xơ hóa gan tiến triển	Xơ gan
AUROC	0,73 (0,64 – 0,82)	0,80 (0,71 – 0,90)	0,81 (0,69 – 0,93)

Bảng 5: Các điểm cắt của chỉ số FIB-4 được lựa chọn để loại trừ hay xác định nguy cơ cao xơ hóa gan tiến triển và xơ gan

Các điểm cắt FIB-4	Xơ hóa gan tiến triển	Xơ gan
Điểm cắt tối ưu	1,46	1,53
Độ nhạy (%)	75,0 (53,3-90,2)	81,2 (54,3-95,9)
Độ đặc hiệu (%)	76,3 (68,1-83,3)	77,0 (69,1-83,7)
Giá trị tiên đoán dương (%)	36,7 (28,3-46,0)	28,9 (21,7-37,4)
Giá trị tiên đoán âm (%)	94,3 (89,2-97,1)	97,3 (92,8-99,0)
Điểm cắt dưới	1,19	1,19
Độ nhạy (%)	88,3 (62,6-95,3)	87,5 (61,6-98,4)
Độ đặc hiệu (%)	58,0 (49,1-66,6)	56,1 (47,4-64,5)

Giá trị tiên đoán dương (%)	26,7 (21,7-32,2)	18,7 (15,0-23,0)
Giá trị tiên đoán âm (%)	95,0 (88,5-97,9)	97,5 (91,4-99,3)
Điểm cắt trên	2,74	2,82
Độ nhạy (%)	20,8 (7,1-42,1)	25,0 (7,3-52,3)
Độ đặc hiệu (%)	99,2 (95,8-100,0)	99,3 (96,1-100,0)
Giá trị tiên đoán dương (%)	83,3 (37,9-97,6)	80,0 (31,2-97,1)
Giá trị tiên đoán âm (%)	87,2 (84,8-89,4)	92,0 (89,6-93,8)
Điểm cắt dưới theo ADA	1,3	
Độ nhạy (%)	79,2 (57,8-92,9)	72,2 (46,5-90,3)
Độ đặc hiệu (%)	64,9 (56,1-73,0)	64,9 (56,1-73,0)
Giá trị tiên đoán dương (%)	29,2 (23,2-36,0)	19,1 (14,1-25,5)
Giá trị tiên đoán âm (%)	94,4 (88,5-97,4)	95,3 (90,5-97,7)
Điểm cắt trên theo ADA	2,67	
Độ nhạy (%)	20,8 (7,1-42,1)	25,0 (7,3-52,4)
Độ đặc hiệu (%)	98,5 (94,6-99,8)	97,8 (93,8-99,5)
Giá trị tiên đoán dương (%)	71,4 (34,0-92,4)	57,1 (24,6-84,5)
Giá trị tiên đoán âm (%)	87,2 (84,7-89,3)	91,9 (89,5-93,8)

Không chọn điểm cắt FIB-4 cho xơ hóa gan đáng kể vì giá trị không cao (AUROC < 0,800).

Chọn điểm cắt loại trừ nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan là 1,19, đạt giá trị tiên đoán âm $\geq 95\%$.

Chọn điểm cắt xác định nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan là 2,67, đạt giá trị tiên đoán dương lần lượt > 70% và > 50%.

Phân tích dưới nhóm AUROC của chỉ số FIB-4 theo nhóm tuổi trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển(*)

Bảng 6: Các giá trị của FIB-4 theo nhóm tuổi trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển

Tuổi	Tỷ lệ có $F \geq 3$ (%)	AUROC (KTC 95%)	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
< 65	10,5	0,76 (0,64 – 0,89)	1,16	91,7	60,8	21,6	98,4
			1,19	75,0	63,7	19,3	95,6
≥ 65	29,3	0,81 (0,64 – 0,97)	1,48	91,7	58,6	47,8	94,4

(*) Do chỉ có 01 bệnh nhân ≤ 35 tuổi nên chúng tôi không tách riêng nhóm ≤ 35 tuổi như nghiên cứu của McPherson.[4]

AUROC của FIB-4 trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển không thay đổi nhiều giữa các nhóm tuổi.

Nhóm < 65 tuổi, điểm cắt dưới của FIB-4 vẫn là 1,19 như mẫu chung để đạt giá trị tiên đoán âm $\geq 95\%$ trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển.

Nhóm ≥ 65 tuổi, điểm cắt dưới của FIB-4 tăng lên 1,48, cao hơn so với mẫu chung, để đạt giá trị tiên đoán âm 94,4% trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 155 bệnh nhân ĐTĐ 2 ghi nhận chỉ số FIB-4 tương quan tuyến tính với độ đàn hồi gan đo bằng máy FibroScan (hệ số tương quan hiệu chỉnh

là 0,48; $p < 0,01$). Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên công bố về mối tương quan tuyến tính giữa chỉ số FIB-4 với độ đàn hồi mô gan (LSM) đo bằng máy FibroScan. Bên cạnh FIB-4, các biến số khác cũng có tương quan với LSM gồm BMI, HbA1c và nhiễm mỡ gan. Cần có thêm nghiên cứu đoàn hệ để lượng giá biến thiên FIB-4 có tương quan với sự biến thiên của LSM hay không, giúp khẳng định mối tương quan tuyến tính này. Nếu mối tương quan tiếp tục được khẳng định trong các nghiên cứu lượng giá sau này thì chúng ta có thể dùng công thức này như một công cụ dự đoán độ cứng gan của bệnh nhân ĐTD 2.

FIB-4 có giá trị cao trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển và xơ gan với AUROC lần lượt là 0,80 và 0,81. Các điểm cắt tối ưu của FIB-4 trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển và xơ gan lần lượt là 1,46 và 1,53. Điểm cắt để loại trừ nguy cơ và xác định nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan là 1,19 và 2,67. AASLD và ADA đều khuyến nghị dùng FIB-4 với điểm cắt 1,30 và 2,67 để tiên đoán xơ hóa gan tiến triển ở bệnh nhân BGNMKDR và bệnh nhân ĐTD 2.[2, 5] Trong một nghiên cứu ở Nhật công bố năm 2021 về giá trị của FIB-4 trong tiên đoán xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan ở 671 bệnh nhân ĐTD cho thấy FIB-4 đạt AUROC đến 0,92, điểm cắt tối ưu là 2,96.[3] Tuy nhiên, nghiên cứu này không phân tích riêng nhóm xơ gan và nhóm ung thư biểu mô tế bào gan, tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh chỉ dựa vào các phương pháp chẩn đoán tiêu chuẩn, không sử dụng các phương pháp độ chính xác cao như mô bệnh học, đo độ đàn hồi gan thoáng qua hay đo độ đàn hồi gan bằng cộng hưởng từ. Không chỉ tiên đoán xơ hóa gan tiến triển, FIB-4 gần đây còn được chứng minh có liên quan nguy cơ mắc các biến cố về gan, biến

cổ tim mạch và tử vong chung ở bệnh nhân ĐTD.[1]

Khi phân tích dưới nhóm, chúng tôi ghi nhận điểm cắt dưới của FIB-4 tăng lên 1,48 so với 1,19 của mẫu chung. Nghiên cứu của Mc Pherson và cộng sự trên bệnh nhân BGNMKDR cũng cho thấy tuổi có thể là yếu tố gây nhiễu cho độ chính xác của FIB-4 trong tiên đoán xơ hóa gan tiến triển do BGNMKDR.[4] Nhóm < 35 tuổi, AUROC của FIB-4 thấp, chỉ đạt 0,60. Ngược lại, nhóm ≥ 65 tuổi, AUROC đạt 0,81 tương tự kết quả của chúng tôi. Mc Pherson đã đề nghị dùng điểm cắt dưới là 2,00, cao hơn khuyến cáo là 1,30 để loại trừ xơ hóa gan tiến triển. Kết quả này có cao hơn kết quả của chúng tôi, là 1,48. Sự khác biệt này có lẽ do sự khác nhau về dân số nghiên cứu, chủng tộc nghiên cứu cũng như tiêu chuẩn vàng của xơ hóa gan xác định bằng sinh thiết gan. Cần có thêm nghiên cứu với mẫu nghiên cứu là bệnh nhân ≥ 65 tuổi có ĐTD 2 để xác nhận điểm cắt của chúng tôi.

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là không sử dụng mô bệnh học gan để làm tiêu chuẩn xác định giai đoạn xơ hóa gan. Tuy nhiên, chúng tôi sử dụng phương pháp đo độ đàn hồi thoáng qua bằng máy FibroScan với các tiêu chuẩn chặt chẽ về kết quả đo, được Tổ chức Y Tế Thế Giới công nhận để thay thế sinh thiết gan trong chẩn đoán xơ hóa gan và xơ gan. Do đó kết quả giai đoạn xơ hóa của chúng tôi vẫn đáng tin cậy, có ý nghĩa thực tế lâm sàng.

Nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm là nghiên cứu đầu tiên khảo sát giá trị của chỉ số FIB-4 trong tiên đoán xơ hóa gan cho bệnh nhân đái tháo đường ở Việt Nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tiềm năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng để sàng lọc đối tượng đái tháo đường có nguy cơ xơ

hóa gan tiến triển và xơ gan, bằng các thông số đơn giản và không xâm lấn.

Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi có một số đề xuất như sau: (1) làm tiếp nghiên cứu lượng giá các điểm cắt của chỉ số FIB-4 đã được xây dựng từ nghiên cứu này với kỳ vọng có thể có điểm cắt riêng dùng cho người Việt Nam để tiên đoán nguy cơ xơ hóa gan tiến triển và xơ gan; (2) thực hiện nghiên cứu đoàn hệ về giá trị của FIB-4 và các phương pháp không xâm lấn khác trong việc tiên đoán các biến cố về gan, biến cố tim mạch cũng như nguy cơ tử vong ở bệnh nhân ĐTD 2 và bệnh nhân có bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa.

V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, chỉ số FIB-4 tương quan tuyến tính với độ đàn hồi thoảng qua của gan, hệ số tương quan hiệu chỉnh là 0,478. Chỉ số FIB-4 cũng có giá trị tiên đoán tốt đối với xơ hóa gan tiến triển và xơ gan. Khi lựa chọn các điểm cắt FIB-4 thích hợp cho từng mục đích cụ thể, chúng ta sẽ có công cụ rất hữu ích trong việc sàng lọc nguy cơ xơ hóa gan tiến triển cho bệnh nhân đái tháo đường. Mặc dù hiện nay sinh thiết gan không còn được chỉ định rộng rãi để xác định mức độ xơ hóa gan, việc phối hợp các phương pháp không xâm lấn như FIB-4 và độ đàn hồi thoảng qua là lựa chọn thay thế tốt để chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan cho bệnh nhân đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quentin M Anstee, Tina L Berentzen, Louise M Nitze, và cs.** (2024). "Prognostic utility of Fibrosis-4 Index for risk of subsequent liver and cardiovascular events, and all-cause mortality in individuals with obesity and/or type 2 diabetes: a longitudinal cohort study". *The Lancet Regional Health—Europe*, 36.
2. **Nuha A ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R Aroda, và cs.** (2023). "Standards of Care in Diabetes—2023". *Diabetes Care*, 46, tr.Suppl.1.
3. **Nozomi Kawata, Hirokazu Takahashi, Shinji Iwane, và cs.** (2021). "FIB-4 index-based surveillance for advanced liver fibrosis in diabetes patients". *Diabetology international*, 12, tr.118-125.
4. **Stuart McPherson, Tim Hardy, Jean-Francois Dufour, và cs.** (2017). "Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis". *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 112(5), tr.740-751.
5. **Mary E Rinella, Brent A Neuschwander-Tetri, Mohammad Shadab Siddiqui, và cs.** (2023). "AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease". *Hepatology*, tr.10.1097.
6. **Richard K Sterling, Eduardo Lissen, Nathan Clumeck, và cs.** (2006). "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection". *Hepatology*, 43(6), tr.1317-1325.
7. **Vincent Wai-Sun Wong, Julien Vergniol, Grace Lai-Hung Wong, và cs.** (2010). "Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease". *Hepatology*, 51(2), tr.454-462.
8. **Zobair M Younossi, Pegah Golabi, James M Paik, và cs.** (2023). "The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review". *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(4), tr.1335.