

NGHIÊN CỨU CHỈ SỐ GAN NHIỄM MỠ
Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Nguyễn Tiến Sơn^{1*}, Lê Đình Tuấn¹, Nguyễn Huy Thông¹
Lương Công Thức², Nguyễn Duy Toàn², Nguyễn Văn Thuần³

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát chỉ số gan nhiễm mỡ (Fatty Liver Index - FLI) và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 94 BN ĐTĐ typ 2 điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả:** Giá trị trung bình của FLI là 23,76. Tỷ lệ BN có FLI > 60 là 10,6% (10 BN), FLI < 30 là 56,4% (53 BN) và $30 \leq \text{FLI} \leq 60$ là 33,0% (31 BN). Giá trị FLI ở BN có gan nhiễm mỡ (GNM) độ 2 và 3 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với GNM độ 1. Giá trị FLI tương quan thuận với chỉ số BMI và với kháng insulin tính theo nồng độ triglyceride và glucose máu lúc đói (với $r = 0,756$ và $0,483$). **Kết luận:** Trung vị FLI ở nhóm nghiên cứu là 23,76. Chỉ số FLI có liên quan với mức độ GNM và có tương quan thuận với mức độ kháng insulin và BMI.

Từ khóa: Đái tháo đường typ 2; Gan nhiễm mỡ; Chỉ số gan nhiễm mỡ; Kháng insulin.

FATTY LIVER INDEX IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Abstract

Objectives: To investigate the Fatty Liver Index (FLI) and its relationship with some clinical and paraclinical characteristics in patients with type 2 diabetes. **Methods:** A cross-sectional and descriptive study on 94 patients with type 2 diabetes treated at Military Hospital 103. **Results:** The median of FLI was 23.76.

¹Bộ môn Khớp và Nội tiết, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Quân y, Học viện Quân y

³Khoa Cán Bộ Cao cấp, Bệnh viện Quân y, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Tiến Sơn (ntson4879@gmail.com)

Ngày nhận bài: 01/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 20/01/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i2.642>

The percentage of patients with $FLI > 60$ was 10.6% (10 patients), with $FLI < 30$ was 56.4% (53 patients), and with $30 \leq FLI \leq 60$ was 33.0% (31 patients). The FLI values in the grades 2 and 3 NAFLD were significantly higher than those in the grade 1 and normal groups. In univariate regression, FLI positively correlated with BMI and insulin resistance index ($r = 0.756$ and 0.483 , respectively).

Conclusion: The median value of FLI is 23.76. FLI values relate to the grades of fatty liver on ultrasound images. FLI values correlate positively with insulin resistance level and BMI.

Keywords: Type 2 diabetes; Fatty liver; Fatty liver index (FLI); Insulin resistance.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan nhiễm mỡ và ĐTĐ tít 2 có mối quan hệ với nhau thông qua vai trò quan trọng của gan trong việc kiểm soát glucose theo nhiều con đường khác nhau, bao gồm tạo glycogen, phân hủy glycogen, phân hủy đường và tân tạo glucose [9]. Tỷ lệ mắc GNM là 49 - 62% ở BN ĐTĐ tít 2 [3]. Đánh giá và quản lý sớm những người có nguy cơ cao mắc GNM là điều cần thiết để giảm thiểu tỷ lệ tiến triển thành xơ gan và tử vong ở BN ĐTĐ tít 2. Có nhiều biện pháp để chẩn đoán GNM. Trong đó, bao gồm sinh thiết gan [10] và chẩn đoán hình ảnh đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan. Sinh thiết gan là biện pháp xâm lấn và không được sử dụng thường quy trên lâm sàng để sàng lọc GNM ở các đối tượng nguy cơ. Chẩn đoán hình ảnh có thể sử dụng fibroscan hoặc siêu âm 2D để chẩn đoán và theo dõi GNM [7]. So với fibroscan, siêu âm 2D sử dụng máy

siêu âm với đầu dò thông thường giúp phát hiện GNM ở mức độ trung bình và nặng, trong khi độ nhạy đối với nhiễm mỡ nhẹ là thấp và có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp trong phát hiện mức độ xơ hoá. Fibroscan có độ chính xác chẩn đoán tốt để xác định mức độ xơ hóa nhưng tỷ lệ đo sai ở BN gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD) béo phì. Tuy nhiên, chẩn đoán hình ảnh cần trang bị máy siêu âm và bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có chứng chỉ. Gần đây FLI, được sử dụng để chẩn đoán và phân giai đoạn bệnh GNM [4]. Chỉ số FLI có mối liên quan chặt chẽ với phân loại và mức độ GNM, đồng thời là một giải pháp thay thế kinh tế để sàng lọc hàng loạt GNM với độ nhạy và độ đặc hiệu cao [4]. ĐTĐ tít 2 là một nguyên nhân hay gặp gây GNM làm ảnh hưởng đến tiến triển biến chứng của cả 2 bệnh, cần được sàng lọc GNM sớm. Vì vậy, chúng tôi tiến

CHÀO MỪNG 75 NĂM NGÀY TRUYỀN THỐNG HỌC VIỆN QUÂN Y

hành nghiên cứu nhằm: *Khảo sát FLI và mối liên quan của nó với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở BN ĐTD tít 2.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 94 BN ĐTD tít 2 điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 10 - 12/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN ĐTD tít 2 được chẩn đoán ĐTD theo tiêu chuẩn của Hội ĐTD Hoa Kỳ năm 2022 và phân tít 2 theo Hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2020 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN nghiện rượu hoặc lạm dụng rượu, có bệnh lý về gan (viêm gan virus, viêm gan nhiễm độc, viêm gan do rượu, siêu âm có bất thường hình thái gan).

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

* *Quy trình kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:*

- Tính chỉ số FLI được tính theo công thức [2]:

$$FLI = 100 * e^{(0.953 * \ln(\text{triglyceride}) + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \ln(\text{GGT}) + 0.053 * \text{vòng bụng} - 15.745)} / [1 + e^{0.953 * \ln(\text{triglyceride}) + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \ln(\text{GGT}) + 0.053 * \text{vòng bụng} - 15.745}]$$

Dựa trên giá trị FLI, mức độ GNM được chia ra thành: FLI < 30: Không có GNM; FLI > 60: Có GNM; 30 ≤ FLI ≤ 60: Nghi ngờ GNM [10].

- Số liệu được thu thập trong quá trình khám BN theo mẫu thiết kế sẵn. Chúng tôi tiến hành ghi đầy đủ các số liệu về mặt lâm sàng (chiều cao, cân nặng, vòng bụng, tiền sử bệnh ĐTD, thuốc dùng đồng thời, tiền sử bệnh đồng mắc, biến chứng).

- BN được hướng dẫn lấy máu và nước tiểu tại thời điểm ngày thứ hai nhập viện vào lúc đói gồm các chỉ số: Glucose, AST, ALT, GGT, triglyceride, cholesterol, HbA1c, kháng insulin bằng chỉ số TyG = ln [fasting TG (mg/dL) x fasting glucose (mg/dL)/2] [8].

- GNM được chẩn đoán dựa trên kết quả siêu âm ổ bụng 2D: Độ 0: Độ hồi âm bình thường của thùy gan phải so với vỏ thận phải; GNM độ 1: Tăng âm nhẹ, xác định được cơ mạnh mẽ và đường bờ các mạch tĩnh trong gan. GNM độ 2: Tăng tốc độ hồi âm và hút âm, xóa mờ các tĩnh mạch trong gan. GNM độ 3: Tăng âm lan tỏa (echo dày), xóa mất thành phần tĩnh mạch trong gan và một phần phân thùy sau được nhận diện chỉ ở mặt cắt dưới sườn [7].

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học bằng phần mềm SPSS 20.0. Để đánh giá mức độ tương đồng giữa chỉ số FLI và siêu âm 2D đánh giá gan nhiễm mỡ chúng tôi sử dụng chỉ số Cohen's Kappa. Chỉ số Kappa được phân thành các khoảng từ 0 - 0,4, 0,4 - 0,8 và từ 0,8 - 1,0 là có sự tương đồng thấp, tương đồng mức

độ trung bình và tương đồng mức độ cao giữa hai phương pháp.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh của Bệnh viện Quân y 103 số 277A, ngày 22/8/2023. Các tác giả không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu.

Tham số		Giá trị, n (%)
Tuổi (năm)		67,39 ± 10,97
Giới tính	Nam	26 (27,4)
	Nữ	68 (72,6)
Thời gian mắc bệnh (năm)		8 (2 - 15)
Glucose máu lúc đói (mmol/L)	≤ 7,2	10 (10,5)
	> 7,2	84 (89,5)
HbA1c	≤ 7%	16 (16,8)
	> 7%	78 (83,2)
Trung bình		10,12 ± 2,64
Phân loại BMI (kg/m ²)	≥ 23	35 (36,8)
	< 23	59 (63,2)
Chỉ số kháng insulin (TyG)		2,13 (1,87 - 2,45)

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 67,39 ± 10,97 năm; tỷ lệ BN có mức kiểm soát glucose máu kém là 89,5%, kiểm soát HbA1c kém là 83,3%; chỉ số TyG trung vị là 2,13 (1,87;2,45).

CHÀO MỪNG 75 NĂM NGÀY TRUYỀN THỐNG HỌC VIỆN QUÂN Y

Bảng 2. Đặc điểm chỉ số FLI và tỷ lệ gan nhiễm mỡ ở nhóm nghiên cứu.

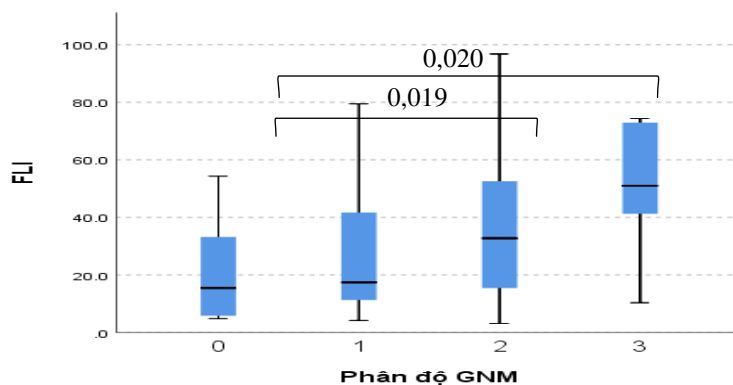
Tham số		Giá trị, n (%)
FLI		23,76 (11,23 - 44,03)
Phân nhóm FLI	Không có GNM	53 (56,4)
	Nghi ngờ GNM	31 (33,0)
	GNM	10 (10,5)

Trung vị FLI ở nhóm nghiên cứu là 23,76. Chỉ số FLI > 60 chiếm 10,5%, FLI < 30 là 56,4%.

Bảng 3. Tỷ lệ gan nhiễm mỡ theo FLI và trên hình ảnh siêu âm 2D ổ bụng ở nhóm BN nghiên cứu.

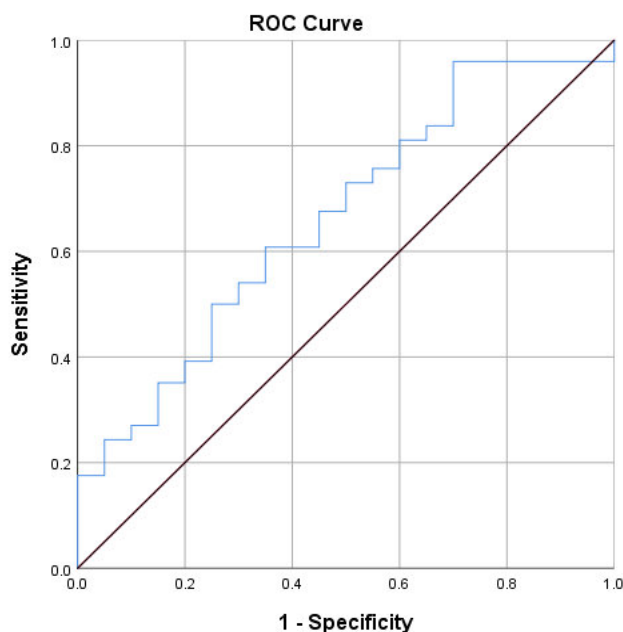
		FLI			Tổng
		Không GNM	Nghi ngờ	Có GNM	
Siêu âm 2D	Không GNM	15	5	0	20 (10,64)
	Độ I	18	8	3	29 (30,85)
	Độ II	19	16	5	40 (42,55)
	Độ III	1	2	2	5 (15,96)
Tổng		53 (56,38)	31 (32,98)	10 (10,64)	94 (100)
Cohen's Kappa			0,15		

Khi xác định tỷ lệ BN GNM dựa trên siêu âm, có 74 BN được chẩn đoán GNM (77,9%); trong đó, có 10 BN có chỉ số FLI > 60 chiếm 13,5%. Sự phù hợp giữa hai phương pháp chẩn đoán GNM là thấp với giá trị kappa < 0,4.



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa chỉ số FLI với mức độ GNM trên siêu âm.
(phân độ GNM: 0 = không bị GNM; 1 = GNM độ 1;
2 = GNM độ 2; 3 = GNM độ 3)

Chỉ số FLI ở nhóm GNM độ 2 và 3 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm GNM độ 1 hoặc không có GNM.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC về giá trị FLI gợi ý GNM ở ĐTĐ tít 2.

Tại cut-off FLI = 20,87 có chỉ số Youden-J lớn nhất với Se là 61% là Sp là 65% ($p < 0,05$).

CHÀO MỪNG 75 NĂM NGÀY TRUYỀN THỐNG HỌC VIỆN QUÂN Y

Bảng 4. Tương quan giữa FLI với một số đặc điểm ở nhóm nghiên cứu.

	Tuổi	TGMB	BMI	FPG	A1c	eGFR	TyG	GNM
hs	-0,112	-0,017	0,756	-0,025	-0,18	-0,15	0,483	1,31*
p	0,28	0,87	< 0,001	0,809	0,09	0,15	< 0,001	< 0,01

(Hs: Hệ số tương quan, *: Hệ số tương quan B)

Chỉ số FLI có tương quan thuận mức độ chặt với BMI và mức độ trung bình với chỉ số kháng insulin TyG.

Bảng 5. Mối liên quan giữa chỉ số FLI phân theo giới và mục tiêu kiểm soát glucose máu.

		FLI	p
Giới tính	Nam (n = 26)	26,95 (10,56 - 46,70)	0,57
	Nữ (n = 68)	23,53 (11,53 - 43,67)	
Kiểm soát glucose	≤ 7,2 mmol/L (n = 10)	23,00 (9,80 - 52,43)	0,98
	> 7,2 mmol/L (n = 84)	23,66 (11,22 - 43,64)	
Kiểm soát HbA1c	< 7% (n = 16)	27,80 (16,43 - 52,11)	0,25
	≥ 7% (n = 78)	23,23 (10,56 - 43,22)	

Chỉ số FLI khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ, giữa kiểm soát glucose và HbA1c đạt mục tiêu với không đạt mục tiêu (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Tăng glucose máu và kháng insulin làm trầm trọng thêm sự phát triển của GNM. Tiếp xúc liên tục với nồng độ glucose huyết tương cao gây ra độc tính và kích hoạt con đường apoptosis, gây rối loạn quá trình tổng hợp lipid tại gan và gây tăng quá trình lắng đọng lipid.

Do GNM là một bệnh không có triệu chứng nên thường được phát hiện thông qua các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, chẳng hạn như siêu âm ổ bụng hoặc chụp cắt lớp vi tính bụng [7]. Trong số các kỹ thuật này, siêu âm gan là phương pháp được sử dụng thường xuyên nhất trong thực hành y tế

do tính đơn giản và tính chất không xâm lấn. Siêu âm có thể cung cấp độ chính xác chẩn đoán tốt để phát hiện tình trạng GNM từ trung bình đến nặng nhưng đòi hỏi trang bị máy móc tương thích cũng như bác sĩ được đào tạo siêu âm bài bản. Hiện tại, chỉ có chỉ số gan nhiễm mỡ (FLI) và chỉ số gan nhiễm mỡ (HSI) được xác nhận để chẩn đoán GNM trong các nghiên cứu dịch tễ học hoặc để sàng lọc GNM ở những đối tượng nguy cơ cao trong đó có ĐTĐ tít 2 và béo phì [2].

FLI bao gồm bốn biến số lâm sàng và sinh hóa: BMI, chu vi vòng eo (WC), chất béo trung tính và gamma-glutamyl transferase (GGT). Sử dụng siêu âm làm tham chiếu, các nghiên cứu đã chứng minh rằng FLI < 30 loại trừ sự hiện diện của gan nhiễm mỡ với độ nhạy 87% trong khi FLI \geq 60 loại trừ sự hiện diện của gan nhiễm mỡ với độ đặc hiệu là 86% [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị giá trị FLI trong nghiên cứu là 23,76, với tỷ lệ GNM tính toán theo chỉ số FLI là 43,6%. Kết quả này tương tự như của tác giả Zhao-Yang Jiang [11] là 37,10 nhưng thấp hơn so với tác giả Đỗ Thị Hương [1] là 53,00. Sự khác biệt này có thể được lý giải là do các nghiên cứu nêu trên chủ yếu ở đối tượng thừa cân béo phì. Kết

quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan thuận giữa chỉ số FLI và mức độ GNM trên siêu âm với B = 1,31 (p < 0,01). Bên cạnh đó, chỉ số FLI ở nhóm GNM độ 2 và 3 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhiễm mỡ độ 1 hoặc không có GNM (*Biểu đồ 1*). Tuy nhiên, GNM dựa trên chỉ số FLI và siêu âm gan 2D có độ tương đồng thấp. Đặc biệt có một khoảng giá trị FLI từ 30 - 60 chưa đủ để kết luận là GNM hay không dựa trên các kết quả nghiên cứu trước đó. Khi phân tích ROC, chúng tôi nhận thấy ở ngưỡng FLI là 20,87 giúp phân định rõ nét nhất GNM và không GNM ở BN ĐTĐ tít 2 (với độ nhạy là 61% và độ đặc hiệu là 65%). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Zhao Yang Jiang [11]. Điều này gợi ý rằng chỉ số FLI chỉ có giá trị gợi ý phân loại GNM ở nhóm đối tượng có nguy cơ cao chứ không thể khẳng định GNM và ngưỡng gợi ý GNM ở nhóm ĐTĐ tít 2 thấp hơn so với quần thể không ĐTĐ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, FLI có tương quan thuận với chỉ số BMI, kháng insulin dựa vào chỉ số TyG (*Bảng 5*). Kết quả này tương tự như của các nghiên cứu khác như của tác giả Dhananjay Yadav [5]. Tốc độ giải phóng acid béo tự do từ mô mỡ và vận

chuyển đến gan và cơ xương tăng lên khi BMI gia tăng, dẫn đến tăng hấp thu acid béo tự do ở gan và cơ. Một số chất béo trung gian trong quá trình chuyển hóa acid béo có thể làm giảm tín hiệu insulin và gây ra tình trạng kháng insulin ở mô. Tăng glucose máu và insulin kích thích quá trình tổng hợp lipid nội tại gan và ức chế quá trình oxy hóa acid béo, bằng cách ảnh hưởng đến protein liên kết với yếu tố điều hòa sterol (SREBP-1c) và protein liên kết với yếu tố đáp ứng carbohydrate (ChREBP). Khi bị nhiễm mỡ, gan đề kháng với hoạt động của insulin nhằm ức chế cả quá trình sản xuất glucose và lipoprotein tỷ trọng rất thấp, dẫn đến tăng nhẹ glucose máu, tăng insulin máu bù trừ và tăng triglycerid máu. Điều này làm giảm các lipoprotein tỷ trọng cao và hình thành các hạt lipoprotein tỷ trọng thấp và rất thấp, gây nên tăng quá trình viêm hệ thống và tăng đề kháng insulin ở ngoại vi [6].

KẾT LUẬN

Giá trị trung vị của FLI ở BN ĐTĐ tít 2 là 23,76. Chỉ số FLI có liên quan với mức độ GNM trên hình ảnh siêu âm. Giá trị FLI tương quan thuận với mức độ kháng insulin và BMI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Thị Hương. Khảo sát tình trạng GNM bằng chỉ số FLI, NAFLD-FLS và siêu âm ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2. *Luận văn Thạc sỹ Y học*. Đại học Y Hà Nội. 2015.
2. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6:33.
3. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40(6):1387-1395.
4. Chung TH, Kim JK, Kim JH et al. Fatty liver index as a simple and useful predictor for 10-year cardiovascular disease risks determined by Framingham risk score in the General Korean Population. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021; 30(2):221-226.
5. Dhananjay Yadav, Eunhee Choi, Song Vogue Ahn et al. Fatty liver index as a simple predictor of incident diabetes from the KoGES-ARIRANG study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31):e4447.
6. Elisa F, Shelby S, Samuel K. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology*. 2010; 51(2):679-689.

7. Golo Petzold. Role of Ultrasound Methods for the Assessment of NAFLD. *J Clin Med.* 2022; 11(15):4581.
8. Gisela, Silvia FB, Fernando P. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61(10):533-540.
9. Meyer C, Dostou JM, Welle SL et al. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282(2):E419-E427.
10. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(2):475-485.
11. Zhao-Yan Jiang, Chen-Ying Xu, Xian-Xing Chang et al. Fatty liver index correlates with non-alcoholic fatty liver disease, but not with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease in Chinese patients. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13(1):110.