

DI HÌNH GIỚI TÍNH TRONG BỆNH GAN NHIỄM MỠ LIÊN QUAN ĐẾN RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CHUYỂN HÓA (MASLD): PHÂN TÍCH TƯƠNG TÁC VÀ PHI TUYẾN VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA TyG-BMI VÀ FIB-4

Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn[✉], Nguyễn Minh Hà
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Dù TyG-BMI là dấu ấn đáng tin cậy cho đề kháng insulin trong bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chức năng chuyển hóa (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease - MASLD), mối liên quan theo giới tính với thang điểm xơ hóa FIB-4 vẫn chưa được làm rõ. Nghiên cứu cắt ngang phân tích 222 bệnh nhân MASLD (104 nam, 118 nữ) thông qua mô hình hồi quy tuyến tính đa biến chứa biến tương tác (TyG-BMI × Giới tính) và hàm spline khối hạn chế (RCS) để đánh giá quỹ đạo phi tuyến giữa TyG-BMI và logarit tự nhiên của FIB-4. Các mô hình phân tầng bộc lộ sự dị hình giới tính rõ. Ở nữ, TyG-BMI có mối tương quan nghịch mang tính nghịch lý với FIB-4 ($\beta = -0,0033$, $p = 0,007$). Ngược lại, nam giới không ghi nhận mối liên quan này ($p = 0,590$). Phân tích RCS xác nhận quỹ đạo FIB-4 suy giảm khi TyG-BMI tăng ở nhóm nữ, trong khi quỹ đạo ở nhóm nam gần như đi ngang. Giới tính điều biến mối liên quan giữa TyG-BMI và FIB-4. Tương quan nghịch ở nữ giới làm nổi bật vai trò bảo vệ tiềm năng của estrogen và hạn chế của FIB-4 ở quần thể trẻ, béo phì.

Từ khóa: MASLD, TyG-BMI, FIB-4, dị hình giới tính, xơ hóa gan.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chức năng chuyển hóa (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease - MASLD) hiện là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh gan mạn tính trên toàn cầu và là một gánh nặng đang gia tăng ở nhóm tuổi trẻ.¹ Tại khu vực châu Á, nơi quần thể bệnh nhân có đặc điểm nhân trắc học và cấu trúc mỡ nội tạng khác biệt so với phương Tây, quản lý MASLD cần có cách tiếp cận riêng và mang tính đặc thù.²

Đề kháng insulin được công nhận là cơ chế cốt lõi thúc đẩy cả sự tích tụ lipid tại gan và tiến trình xơ hóa.³ Trong những năm gần đây, chỉ số khối cơ thể kết hợp triglyceride-glucose (TyG-BMI) đã nổi lên như một dấu ấn sinh học thay

thế đáng tin cậy, chi phí thấp cho tình trạng đề kháng insulin.⁴ Các nghiên cứu thuần tập quy mô lớn đã chỉ ra rằng TyG-BMI vượt trội hơn so với chỉ số TyG đơn thuần hoặc BMI trong việc dự báo nguy cơ khởi phát cũng như mức độ nghiêm trọng của gan nhiễm mỡ, đồng thời có mối tương quan có ý nghĩa với nguy cơ xơ hóa gan đáng kể.⁵⁻¹⁰ Đặc biệt trong bối cảnh y tế tại Việt Nam, việc ứng dụng TyG-BMI mang lại giá trị thực tiễn cao trong tầm soát cộng đồng. Tuy nhiên, cơ chế mà qua đó đề kháng insulin (được phản ánh bởi TyG-BMI) tác động lên tiến trình xơ hóa gan - vốn được đánh giá gián tiếp qua chỉ số FIB-4 - vẫn còn nhiều khoảng trống chưa được làm rõ, đặc biệt khi xem xét vai trò điều biến của giới tính.

Một khoảng trống đáng kể trong các tài liệu hiện tại về MASLD là sự thiếu chú trọng đến tính dị hình giới tính (sexual dimorphism). Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học đánh giá giá

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn

Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Email: nhntuan@pnt.edu.vn

Ngày nhận: 14/03/2026

Ngày được chấp nhận: 01/04/2026

trị tiên lượng của TyG-BMI đối với xơ hóa gan đều phân tích cả hai giới như một khối đồng nhất. Dữ liệu công bố trong 5 năm trở lại đây đã thiết lập nền tảng sinh học vững chắc cho thấy 17β -estradiol ở nữ giới có khả năng ức chế trực tiếp sự kích hoạt của tế bào hình sao ở gan, qua đó làm chậm quá trình sản sinh collagen ngay cả khi gan đối mặt với môi trường chuyển hóa độc hại do béo phì gây ra.^{6,7}

Xuất phát từ những khoảng trống trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm bước đầu kiểm định giả thuyết: Giới tính đóng vai trò là yếu tố điều biến làm thay đổi bản chất mối liên quan giữa TyG-BMI và điểm số xơ hóa FIB-4 ở bệnh nhân MASLD người Việt Nam. Bằng việc lượng hóa sự khác biệt trong quỹ đạo xơ hóa giữa nam và nữ giới, nghiên cứu kỳ vọng cung cấp các bằng chứng dịch tễ học mới, hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng hướng tới cách tiếp cận cá thể hóa trong tầm soát, quản lý xơ hóa gan do chuyển hóa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Quần thể nguồn bao gồm các nhân viên y tế và hành chính từ Bệnh viện Nguyễn Tri Phương và Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh, những người đã tham gia kỳ khám sức khỏe nghề nghiệp định kỳ.

Bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu nếu đáp ứng tiêu chuẩn đồng thuận Delphi đa hiệp hội quốc tế năm 2023 về chẩn đoán MASLD¹¹: có tình trạng nhiễm mỡ gan trên siêu âm đồng thời với ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch - chuyển hóa (ví dụ: BMI ≥ 23 kg/m², rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, hoặc rối loạn đường huyết).

Nhằm loại trừ các yếu tố gây nhiễu đối với xơ hóa gan, bệnh nhân bị loại trừ nếu: dương tính với HBsAg hoặc anti-HCV; tiêu thụ rượu bia đáng kể (> 30 g/ngày ở nam và > 20 g/ngày

ở nữ); hoặc thiếu dữ liệu cận lâm sàng để tính TyG-BMI và FIB-4. Thuận tập cuối cùng gồm 222 bệnh nhân.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Đây là một phân tích cắt ngang thứ cấp sử dụng dữ liệu từ một thuận tập khám sức khỏe.

Quần thể nghiên cứu và tiêu chuẩn chẩn đoán

Dữ liệu thuận tập gốc được thu thập từ ngày 31/10/2022 đến ngày 21/12/2023. Từ 700 người tham gia ban đầu, một tập dữ liệu phân tích cuối cùng đã được xây dựng dựa trên các tiêu chuẩn sau.

Cỡ mẫu của nghiên cứu được xác định dựa trên toàn bộ số bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thuận tập gốc (phương pháp lấy mẫu toàn bộ). Với 222 bệnh nhân và mô hình hồi quy có 4 biến độc lập, tỷ lệ quan sát trên biến số đạt 55,5:1, vượt xa ngưỡng tối thiểu được khuyến nghị cho phân tích hồi quy đa biến.

Thu thập dữ liệu và tính toán chỉ số

Toàn bộ dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng được thu thập đồng thời trong cùng một lần thăm khám. Biến phơi nhiễm chính, TyG-BMI, được tính toán dựa trên công thức:

$$\text{TyG-BMI} = \ln [\text{Triglyceride (mg/dL)} \times \text{Glucose (mg/dL)} / 2] \times \text{BMI}$$

Biến kết cục chính, chỉ số FIB-4, được tính theo công thức:

$$\text{FIB-4} = [\text{Tuổi (năm)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{Tiểu cầu (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}]$$

Phân tích thống kê

Chỉ số FIB-4 được chuyển đổi sang logarit tự nhiên $[\ln(\text{FIB-4})]$ trước khi đưa vào mô hình hồi quy. Vì tuổi và BMI là các thành phần toán học nội tại của FIB-4 và TyG-BMI, chúng được chú ý loại bỏ khỏi vai trò biến đồng biến độc lập để ngăn ngừa hiện tượng cộng tuyến toán học.

Một mô hình hồi quy đa biến Bình phương tối thiểu (OLS) kết hợp biến tương tác (TyG-

BMI × Giới tính) đã được xây dựng, hiệu chỉnh với tăng huyết áp và đái tháo đường típ 2. Sau đó, các phép hồi quy OLS phân tầng theo giới tính được thực hiện để định lượng các hệ số beta (β) đặc hiệu. Mô hình hàm spline khối hạn chế (RCS) với ba nút tại các bách phân vị thứ 10, 50 và 90 của TyG-BMI cũng được áp dụng để đánh giá mối quan hệ liều - đáp ứng phi tuyến. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê (phân tích bằng R version 4.3.0).

Sự khác biệt về đặc điểm cơ bản giữa hai giới được đánh giá bằng phép kiểm t-Student cho các biến liên tục và phép kiểm Chi-bình phương cho các biến phân loại.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu gốc và các quy trình thu thập dữ liệu được thực hiện tuân thủ nghiêm ngặt các nguyên tắc đạo đức y sinh học theo Tuyên ngôn Helsinki. Tất cả người tham gia đều được giải thích rõ ràng và cung cấp sự đồng ý tham gia nghiên cứu (informed consent). Quy trình nghiên cứu đã được phê duyệt độc lập bởi ba Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở: Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (Số

788/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 24/10/2022), Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (Số 859/TĐHYKPNT-HĐĐĐ ngày 20/4/2023), và Bệnh viện Nguyễn Tri Phương (Số 2572/NTP-HĐĐĐ ngày 21/11/2023). Mọi thông tin định danh đều được mã hóa để đảm bảo tính bảo mật tuyệt đối.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng và nhân trắc học cơ bản

Nghiên cứu cuối cùng gồm 222 bệnh nhân (104 nam và 118 nữ) (Bảng 1) với độ tuổi trung bình là $39,40 \pm 10,53$ năm. Bệnh nhân nam có xu hướng mang gánh nặng chuyển hóa cao hơn, thể hiện qua chỉ số TyG-BMI trung bình cao hơn đáng kể so với nữ giới ($234,04 \pm 32,55$ so với $218,19 \pm 33,10$, $p < 0,001$). Nam giới cũng ghi nhận nồng độ enzym gan AST và ALT cao hơn có ý nghĩa thống kê, trong khi số lượng tiểu cầu thấp hơn so với nhóm nữ ($p < 0,001$). Tuy nhiên, giá trị trung bình của chỉ số FIB-4 không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới ($0,74 \pm 0,35$ ở nam so với $0,68 \pm 0,32$ ở nữ, $p = 0,230$).

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc học và lâm sàng cơ bản của quần thể bệnh nhân MASLD, phân tầng theo giới tính

Đặc điểm	Chung (n = 222)	Nam (n = 104)	Nữ (n = 118)	Giá trị p
Tuổi (năm)	$39,40 \pm 10,53$	$39,16 \pm 11,44$	$39,60 \pm 9,70$	0,760
TyG-BMI	$225,62 \pm 33,72$	$234,04 \pm 32,55$	$218,19 \pm 33,10$	< 0,001
FIB-4	$0,71 \pm 0,34$	$0,74 \pm 0,35$	$0,68 \pm 0,32$	0,230
Tăng huyết áp, n (%)	32 (14,4%)	18 (17,3%)	14 (11,9%)	0,337
Đái tháo đường, n (%)	9 (4,1%)	3 (2,9%)	6 (5,1%)	0,625

Trung bình \pm ĐLC hoặc n (%)

2. Đánh giá tác động điều biến của giới tính (Mô hình tương tác)

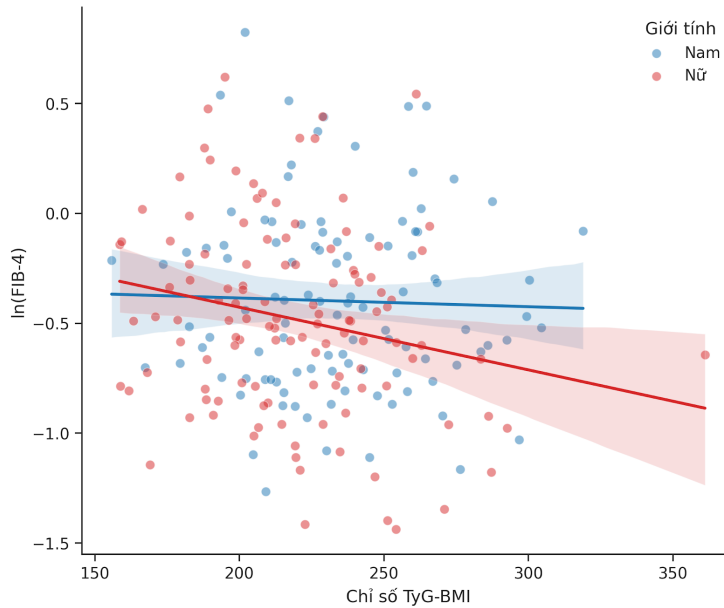
Biểu đồ 1 cho thấy ở nhóm bệnh nhân nữ (đường màu đỏ), quan sát thấy mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê ($p = 0,007$), trong

khi ở nhóm bệnh nhân nam (đường màu xanh), quỹ đạo có xu hướng nằm ngang và không đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,590$).

Kết quả từ mô hình tương tác cho thấy hệ số tương tác giữa TyG-BMI và giới tính nam

đạt $\beta = 0,0025$ (95% CI: -0,0009 đến 0,0059, $p = 0,154$). Mặc dù, hiệu ứng tương tác trên tổng thể mẫu không đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê

truyền thống, dựa trên cơ sở sinh học về dị hình giới tính, chúng tôi tiến hành phân tích phân tầng để làm rõ tác động chuyên biệt ở từng giới.



Biểu đồ 1. Mối tương quan tuyến tính giữa gánh nặng chuyển hóa (chỉ số TyG-BMI) và mức độ xơ hóa gan [ln(FIB-4)], phân tầng theo giới tính

Biểu đồ phân tán (scatter plot) kết hợp đường hồi quy tuyến tính minh họa quỹ đạo tác động của TyG-BMI lên giá trị logarit tự nhiên của FIB-4 ở hai nhóm nam và nữ. Vùng bóng đổ (shaded area) xung quanh các đường hồi quy biểu diễn khoảng tin cậy 95% (95% CI)

3. Phân tích phân tầng theo giới tính và quỹ đạo phi tuyến

Phân tích hồi quy đa biến phân tầng cho thấy sự khác biệt mang tính bản chất giữa nam và nữ (Bảng 2). Ở nhóm bệnh nhân nữ, TyG-BMI thể hiện mối tương quan nghịch mang ý nghĩa thống kê với ln(FIB-4) ($\beta = -0,0033$, 95% CI: -0,0057 đến -0,0009, $p = 0,007$). Đồng thời,

tình trạng tăng huyết áp ở nữ giới cũng được ghi nhận là một yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng đáng kể giá trị ln(FIB-4) ($p = 0,004$). Ngược lại, ở nhóm nam, không có bằng chứng thống kê nào cho thấy sự liên quan giữa sự biến thiên của chỉ số TyG-BMI và ln(FIB-4) ($\beta = -0,0007$, $p = 0,590$). Tăng huyết áp vẫn duy trì là yếu tố dự báo có ý nghĩa ở nam giới ($p = 0,041$).

Bảng 2. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến đánh giá tác động điều biến của giới tính

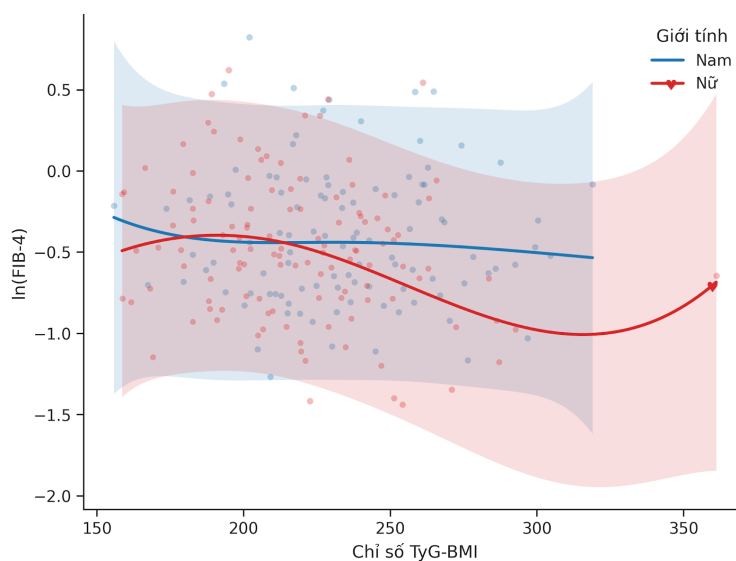
Biến số	Mô hình tương tác (Tổng mẫu, n = 222)	Phân tầng: Nữ (n = 118)	Phân tầng: Nam (n = 104)
TyG-BMI	-0,0033 (-0,0057, -0,0010)*	-0,0033 (-0,0057, -0,0009)*	-0,0007 (-0,0032, 0,0018)
Giới tính (Nam)	-0,4619 (-1,2394, 0,3156)	-	-

Biến số	Mô hình tương tác (Tổng mẫu, n = 222)	Phân tầng: Nữ (n = 118)	Phân tầng: Nam (n = 104)
TyG-BMI × Nam	0,0025 (-0,0009, 0,0059)	-	-
Tăng huyết áp	0,2943 (0,1306, 0,4581)***	0,3636 (0,1164, 0,6109)*	0,2308 (0,0096, 0,4520)*
Đái tháo đường	-0,0916 (-0,3817, 0,1985)	-0,2340 (-0,5957, 0,1277)	0,1658 (-0,3311, 0,6627)

Kết quả trích xuất từ Mô hình Bình phương Tối thiểu (OLS) với biến phụ thuộc là $\ln(\text{FIB-4})$. Nhóm tham chiếu cho Giới tính là Nữ. Mức độ ý nghĩa thống kê: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

Phân tích bằng mô hình hàm spline khối hạn chế (RCS) củng cố các phát hiện tuyến tính trên. Biểu đồ RCS minh họa rõ rệt quỹ đạo suy giảm của $\ln(\text{FIB-4})$ ở các phân vị TyG-BMI cao trên nhóm bệnh nhân nữ. Trái lại, quỹ đạo

này ở nhóm nam giới gần như đi ngang, phản ánh sự độc lập tương đối giữa mức độ nghiêm trọng của gánh nặng chuyển hóa (TyG-BMI) và điểm số xơ hóa gan ở giới tính này (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Đánh giá mối liên quan lượng - đáp ứng phi tuyến giữa chỉ số TyG-BMI và mức độ xơ hóa gan $[\ln(\text{FIB-4})]$ bằng mô hình Restricted Cubic Splines (RCS)

Hàm spline khối hạn chế (RCS) được thiết lập với 3 nút (knots) phân bố tại các bách phân vị thứ 10, 50 và 90 của biến liên tục TyG-BMI. Phân tích được hiệu chỉnh với các yếu tố gây nhiễu lâm sàng bao gồm Tăng huyết áp và Đái tháo đường. Đường cong liền nét biểu diễn giá trị dự đoán trung bình (predicted mean) của $\ln(\text{FIB-4})$ theo sự biến thiên của TyG-BMI đối với từng giới tính; vùng bóng mờ thể hiện khoảng tin cậy 95%. Phân tích đồ thị xác nhận tính dị hình giới tính (sexual dimorphism) sâu sắc, bộc lộ sự suy giảm rõ rệt của $\ln(\text{FIB-4})$ ở dải TyG-BMI cao trên nhóm bệnh nhân nữ, trái ngược hoàn toàn với quỹ đạo đi ngang ở nam giới

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cung cấp những bằng chứng mới về tính dị hình giới tính trong mối liên quan giữa gánh nặng chuyển hóa và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân MASLD. Phát hiện cốt lõi là sự tồn tại của một mối tương quan nghịch mang ý nghĩa thống kê giữa TyG-BMI và điểm số FIB-4 ở nữ giới, trong khi mối liên hệ này bị triệt tiêu ở nam giới.

Việc chỉ số TyG-BMI gia tăng lại tỷ lệ nghịch với mức độ xơ hóa FIB-4 ở nhóm bệnh nhân nữ thoát nhìn là một nghịch lý lâm sàng. Thang điểm FIB-4 phụ thuộc rất nhiều vào tuổi tác (ở tử số). Các nghiên cứu dịch tễ học gần đây đã chứng minh rằng FIB-4 có tỷ lệ âm tính giả rất cao ở những bệnh nhân dưới 40 tuổi có tình trạng béo phì nặng hoặc mắc hội chứng buồng trứng đa nang.⁸ Bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 39,60, đồng nghĩa với việc những phụ nữ trẻ tuổi có đề kháng insulin rất cao (TyG-BMI cao) lại có giá trị tuổi thấp, kéo FIB-4 xuống một cách giả tạo. Hơn nữa, viêm hệ thống do béo phì có thể làm tăng tiểu cầu và ALT (ở mẫu số FIB-4), tiếp tục làm suy giảm giá trị tính toán của FIB-4.⁹

Bên cạnh các yếu tố toán học, giả thuyết về vai trò bảo vệ của estrogen cũng có thể góp phần giải thích hiện tượng này. Ở độ tuổi tiền mãn kinh, nồng độ sinh lý của 17β -estradiol có khả năng ức chế sự chuyển đổi kiểu hình của tế bào hình sao ở gan, trực tiếp ngăn chặn tiến trình xơ hóa ngay cả khi gan phải đối mặt với môi trường chuyển hóa độc hại.⁷ Trái ngược với nữ giới, nam giới không có cơ chế bảo vệ của estrogen và bị tích tụ mỡ nội tạng sớm hơn, do đó quỹ đạo rủi ro đi ngang, ám chỉ MASLD đã kích hoạt xơ hóa độc lập với sự biến thiên thêm của TyG-BMI.

Cần nhấn mạnh rằng yếu tố toán học — bao gồm tuổi trẻ ở tử số và tiểu cầu cao ở mẫu số — là nguyên nhân trực tiếp và có thể kiểm chứng

cho hiện tượng FIB-4 thấp nghịch lý. Vai trò bảo vệ của estrogen là cơ chế sinh học hỗ trợ, cung cấp nền tảng giải thích tại sao hiện tượng này chỉ quan sát rõ ở nữ giới tiền mãn kinh mà không có ở nam giới.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các bằng chứng gần đây trong y văn. Wang và cộng sự (2025) trên dữ liệu NHANES cho thấy TyG-BMI có mối tương quan dương có ý nghĩa với nguy cơ xơ hóa gan đáng kể trong quần thể MASLD, với tương tác có ý nghĩa giữa giới tính và tuổi.¹⁰ Tương tự, Zhang và cộng sự (2025) báo cáo rằng mối liên quan giữa chỉ số TyG và xơ hóa gan mạnh hơn ở nữ giới (OR = 2,53) so với nam giới (OR = 1,95).¹² Đáng chú ý, một nghiên cứu cắt ngang trên JAMA Network Open (2026) chỉ ra rằng phụ nữ có từ hai yếu tố nguy cơ chuyển hóa trở lên có nguy cơ xơ hóa đáng kể cao hơn rõ rệt so với nam giới (aOR 10,22 so với 2,87), khẳng định vai trò của giới tính như một yếu tố điều biến quan trọng trong bệnh lý gan chuyển hóa.¹³

Về ý nghĩa lâm sàng, kết quả nghiên cứu gợi ý rằng việc áp dụng một ngưỡng cắt FIB-4 chung cho cả hai giới trong tầm soát xơ hóa gan có thể dẫn đến bỏ sót các trường hợp xơ hóa thực sự ở nữ giới trẻ tuổi với gánh nặng chuyển hóa cao. Các bác sĩ lâm sàng cần cân nhắc bổ sung các phương pháp đánh giá xơ hóa khác, chẳng hạn như đo độ đàn hồi gan (transient elastography), đặc biệt ở nhóm phụ nữ tiền mãn kinh có TyG-BMI cao nhưng FIB-4 thấp.

Nghiên cứu có một số hạn chế cần được thừa nhận. Thứ nhất, thiết kế cắt ngang không cho phép thiết lập mối quan hệ nhân quả. Thứ hai, mức độ xơ hóa chỉ được ước tính gián tiếp qua FIB-4 mà chưa đối chiếu với siêu âm đàn hồi gan hoặc sinh thiết. Thứ ba, quần thể nghiên cứu là cán bộ, nhân viên y tế và hành chính, do đó có thể không đại diện cho dân số chung hoặc quần thể bệnh nhân MASLD

trên lâm sàng. Cuối cùng, tình trạng mãn kinh chưa được thu thập chi tiết, hạn chế khả năng phân tích ảnh hưởng trực tiếp của tình trạng estrogen.

V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân MASLD, tác động của chỉ số TyG-BMI lên xơ hóa gan có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo giới tính. Tương quan nghịch giữa gánh nặng chuyển hóa và FIB-4 ở nữ giới là kết quả đan xen giữa cơ chế bảo vệ của estrogen và những giới hạn toán học của công thức FIB-4 đối với quần thể trẻ và béo phì. Việc áp dụng cứng nhắc các ngưỡng cắt FIB-4 cho cả hai giới có thể dẫn đến sai lệch lâm sàng, đòi hỏi cách tiếp cận cá thể hóa hơn.

Các bác sĩ lâm sàng nên thận trọng khi sử dụng FIB-4 như công cụ tầm soát duy nhất ở phụ nữ trẻ tuổi có MASLD, và cần kết hợp với các phương pháp đánh giá xơ hóa bổ sung. Các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn và có xác nhận bằng siêu âm đàn hồi gan là cần thiết để xây dựng ngưỡng cắt FIB-4 đặc hiệu theo giới tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Xu B, Li H, Pi Y, et al. Global, regional and national burden of MASLD in adolescents and adults aged 15-49 years from 1990 to 2021: results from the 2021 GBD study. *Front Med.* 2025;12:1568211. doi:10.3389/fmed.2025.1568211
- Purnomo HD, Adiwinata R, Permatadewi CO, et al. The global landscape of lean MASLD: insight from Asia and the West. *Front Gastroenterol.* 2025;4:1699508. doi:10.3389/fgstr.2025.1699508
- Truong XT, Lee DH. Hepatic Insulin Resistance and Steatosis in MASLD: New Insights into Mechanisms and Clinical Implications. *Diabetes Metab J.* 2025;49(5):964-986. doi:10.4093/dmj.2025.0644
- Shangguan Q, Liu Q, Yang R, et al.

Predictive value of insulin resistance surrogates for the development of diabetes in individuals with baseline normoglycemia. *Diabetes Metab Syndr.* 2024;16(1):68. doi:10.1186/s13098-024-01307-x

5. Qian X, Wu W, Chen B, et al. Value of TyG-BMI in predicting NAFLD in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol.* 2024;15:1425024. doi:10.3389/fendo.2024.1425024

6. Afonso-AlfA, Dicroce-Giacobini J, Teixido-Trujillo S, et al. Role of obesity and estrogen deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: Insights from a mouse model. *Mol Med Rep.* 2025;31(3):264. doi:10.3892/mmr.2025.13629

7. Joo SK, Kim W. Sex differences in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a narrative review. *Ewha Med J.* 2024;47(2):e17. doi:10.12771/emj.2024.e17

8. McPherson S, Armstrong MJ, Cobbold JF, et al. Quality standards for the management of NAFLD. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(8):755-769. doi:10.1016/S2468-1253(22)00061-9

9. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71(5):1006-1019. doi:10.1136/gutjnl-2021-324243

10. Zou H, Xie J, Ma X, et al. The Value of TyG-Related Indices in Evaluating MASLD and Significant Liver Fibrosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2025;2025:5871321. doi:10.1155/cjgh/5871321

11. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003

12. Ying Y, Ji Y, Ju R, et al. Association between the triglyceride-glucose index and

liver fibrosis in adults with MASLD: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2025;25:3. doi:10.1186/s12876-024-03579-z

13. Suri A, Engel A, Engstrom E, et

al. Sex-Specific Cardiometabolic Profiles and Severity of Liver Fibrosis. *JAMA Netw Open.* 2026;9(3):e260863. doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.0863

Summary

SEXUAL DIMORPHISM IN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD): AN INTERACTION AND NON-LINEAR ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TyG-BMI AND FIB-4

While Triglyceride-Glucose Body Mass Index (TyG-BMI) is a robust marker for insulin resistance in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), its sex-specific relationship with the Fibrosis-4 (FIB-4) index remains unclear. This cross-sectional study analyzed 222 adult MASLD patients (104 males, 118 females) using multivariable linear regression with an interaction term (TyG-BMI \times Sex) and Restricted Cubic Splines (RCS) to assess non-linear trajectories between TyG-BMI and log-transformed FIB-4, adjusting for clinical confounders. Sex-stratified models revealed profound sexual dimorphism. In females, TyG-BMI demonstrated a paradoxical, significant negative association with FIB-4 ($\beta = -0.0033$, $p = 0.007$). Conversely, no significant association existed in males ($p = 0.590$). RCS analysis confirmed a declining FIB-4 trajectory at higher TyG-BMI percentiles in females, whereas the male trajectory remained flat. Conclusively, the TyG-BMI and FIB-4 relationship is strongly modulated by sex in MASLD. The paradoxical negative correlation in females highlights estrogen's potential protective role against fibrogenesis and the mathematical limitations of FIB-4 in younger, obese populations, necessitating sex-aware clinical approaches.

Keywords: MASLD, TyG-BMI, FIB-4, sexual dimorphism, liver fibrosis.