

Chứng cứ mới về thuốc ức chế SGLT2 trong điều trị bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rối loạn chuyển hóa và đái tháo đường típ 2

Lê Tuyết Hoa¹

¹Bộ Môn Nội Tổng quát, Khoa Y, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Bệnh gan nhiễm mỡ do rối loạn chuyển hóa (MASLD) đang trở thành vấn đề sức khỏe toàn cầu nhất là ở người đái tháo đường típ 2. Vì vậy cần có thuốc kiểm soát đường huyết và ngăn ngừa được tiến triển của bệnh lý gan thứ phát do MASLD. Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2-i) là thuốc hạ đường an toàn có triển vọng đáp ứng được mục tiêu này nhờ những lợi ích đa chiều trên chuyển hóa-tim mạch-thận. Ngày càng có thêm nhiều dữ liệu cho thấy SGLT2-i giảm được lượng mỡ trong gan và tình trạng xơ hóa gan trong bệnh MASLD, cũng như ít chứng cứ chưa đồng nhất về lợi ích của thuốc trên người xơ gan. Bài viết trình bày kết quả của các nghiên cứu lâm sàng gần đây đánh giá ảnh hưởng của SGLT2-i trên tiến triển và kết cục của bệnh gan ở người đái tháo đường típ 2 có MASLD.

Từ khóa: Bệnh gan nhiễm mỡ do rối loạn chuyển hoá, thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển

Abstract

Emerging evidence of SGLT2-inhibitor therapy in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and type 2 diabetes

Ngày nhận bài:

09/07/2025

Ngày phân biện:

07/08/2025

Ngày đăng bài:

20/01/2026

Tác giả liên hệ:

Lê Tuyết Hoa

Email:

letuyethoa@gmail.com

ĐT: 0913156131

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease has become a significant global health concern, particularly in patients with type 2 diabetes. Thus, there is a clear need for metabolism-based treatment that can reduce blood glucose levels and prevent the progression of liver disease secondary to MASLD. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-i) are now recognized as a safe, promising therapeutic option due to the multimodal effects on metabolic-cardiovascular-renal disease. Emerging data suggest that SGLT2-i may reduce hepatic fat content and fibrosis in MASLD, as well as rare and conflicting data on the effect on liver cirrhosis. The article presents the findings of mostly recent clinical trials evaluating the risk of developing cirrhosis and other major adverse liver-related outcomes.

Keywords: Metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease, SGLT2 inhibitor

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan nhiễm mỡ do rối loạn chuyển hóa (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) là bệnh lý gan mạn đang được quan tâm trên thế giới. Tỷ lệ lưu hành MASLD ước tính khoảng 30-40% trong dân số chung [1], chiếm 70% ở người ĐĐT típ

2 [2] và lên đến 80% ở người béo phì [3]. Đái tháo đường típ 2 làm tăng tiến triển bệnh gan qua nhiều cơ chế: tăng đề kháng insulin, ngộ độc glucose, ngộ độc lipid, tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp và các stress oxy hóa [4,5]. Bên cạnh bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong chính, MASLD còn gia tăng kết cục

chính liên quan đến gan (Metabolic-associated liver outcomes, MALOs) như bệnh gan mất bù, ung thư gan, tử vong do gan. Khoảng 20% BN MASLD tiến triển đến xơ gan còn bù và mức độ nặng của xơ hóa gan tiên đoán những kết cục liên quan đến gan. Xơ hóa gan giai đoạn 3 và giai đoạn 4 (xơ gan) đi kèm với tăng biến chứng và tử vong. Đặc biệt nếu người ĐTĐ bị MASLD ở giai đoạn xơ hóa gan càng tăng nguy cơ MALOs [6].

MASLD có tiên lượng nguy cơ và đáp ứng với những can thiệp chuyển hóa rất nhiều khác biệt. Việc điều trị vô cùng thách thức vì thuốc phải giải quyết được biến chứng mạn ngoài gan liên quan đến chuyển hóa lẫn điều trị bệnh gan để giảm MALOs. Số lượng các nghiên cứu đánh giá các thuốc gồm vitamin E, TZD, GLP-1 RA, SGLT2i dùng điều trị MASLD vẫn còn hạn chế. Ngoại trừ Semiglutide được FDA phê chuẩn vào tháng 8/2025 cho điều trị bệnh viêm

gan thoái hoá mỡ liên quan đến chuyển hoá ở giai đoạn xơ hoá trung bình đến tiến triển trên người trưởng thành, không thuốc nào có hiệu quả một khi đã xơ gan. Trong số đó, nhóm ức chế SGLT2-i có ưu điểm đa chiều, giảm được cân trọng, giảm nguy cơ nhập viện do suy tim, dự phòng biến cố tim mạch, chậm tiến triển bệnh thận và có lợi trên rối loạn chức năng gan qua thực nghiệm trên chuột và những thử nghiệm lâm sàng pha 2 pha 3 (bảng 1). Hiện tại những bằng chứng dịch tễ đời thực và các nghiên cứu RCT chưa đầy đủ. Hiệu quả lợi ích lên xơ hóa gan chỉ được báo cáo ở vài nghiên cứu nhỏ thời gian theo dõi ngắn. Vẫn phải chờ kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) phase 3 hay những nghiên cứu đoàn hệ được thiết kế để đánh giá lợi ích của SGLT2-i trên biến cố gan qua thời gian dài. Bài viết trình bày những chứng cứ mới, hứa hẹn SGLT2-i có thể là thuốc cải thiện tiên lượng của MASLD.

Bảng 1. Hiệu quả của các thuốc hạ đường huyết trong điều trị MASLD và MASH [7]

Thuốc	Nhiễm mỡ gan	Viêm gan nhiễm mỡ	Thoái triển xơ hóa gan	Giảm tiến triển xơ hóa gan
Semaglutide	Lợi ích	Lợi ích	Lợi ích	Khả năng có lợi ích
Tirzepatide	Khả năng có lợi ích	Khả năng có lợi ích	Khả năng có lợi ích	Khả năng có lợi ích
Pioglitazone	Khả năng có lợi	Cải thiện được	Có thể cải thiện	Làm chậm tiến triển xơ hóa gan
Ức chế SGLT2	Giảm nhiễm mỡ gan	? (hiện cho thấy giảm viêm gan)	?	Dữ liệu quá ít
Metformin	Trung tính	Trung tính	Trung tính	Trung tính
Ức chế DPP-4	Trung tính	?	?	?
Insulin	Khả năng có lợi ích	?	?	?
Sulfonylureas	Trung tính	?	?	?

2. CHỨNG CỨ VỀ HIỆU QUẢ GIẢM MỠ TRONG GAN, GIẢM VIÊM GAN NHIỄM MỠ

Từ năm 2010 đã có nhiều nghiên cứu khẳng định nhóm SGLT2-i giảm đáng kể lượng mỡ gan và men gan ALT. Năm 2017, một RCT mở có đối chứng trên 66 BN ĐTĐ típ 2 kèm bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) (32

người nhóm ipragliflozin 50 mg/ngày và 34 người nhóm pioglitazone 15-30 mg/ngày). Chỉ số đậm độ gan/lách (L/S attenuation ratio), mỡ bụng và mỡ dưới da được đánh giá qua chụp CT bụng không cản quang. Ở tuần 24, lợi ích trên NAFLD tương tự nhau giữa hai nhóm: men AST ALT giảm, tỉ số L/S tăng so với ban đầu, trọng lượng cơ thể giảm -3% và mỡ nội

tạng giảm -16,9% đáng kể ở nhóm ipragliflozin so với pioglitazone chỉ giảm mỡ nội tạng -1,6% ($p= 0,0013$); mỡ dưới da chỉ giảm ở nhóm ipragliflozin - 9,2% nhưng tăng ở nhóm pioglitazone + 6,9% [8]. Sau đó một năm, nghiên cứu E-LIFT so sánh 22 BN ĐTĐ típ 2 có NAFLD dùng empagliflozin và 20 BN điều trị chuẩn không có empagliflozin [9]. Kết quả hằng định với nghiên cứu của Ito vừa đề cập: sau 20 tuần, lượng mỡ trong gan chỉ còn 11,3% giảm từ 16,2% lúc ban đầu ($p < 0,0001$) và không thay đổi ở nhóm chứng. Men gan ALT giảm có ý nghĩa ở nhóm empagliflozin so với nhóm chứng, nhưng AST và GGT không cải thiện.

Một phân tích gộp cũng cho thấy thuốc làm giảm được lượng mỡ trong gan ở 950 người bệnh MASLD bất kể có bệnh ĐTĐ [10]. Mới đây, Abdeligani và cộng sự khảo sát trên 57 người có và không có ĐTĐ uống empagliflozin sau 12 tuần cả hai nhóm giảm được lượng mỡ trong gan -2,75% và -1,98% theo thứ tự. Mức giảm mỡ này tương quan với giảm cân trọng, lượng mỡ gan ban đầu và cải thiện sự nhạy cảm với insulin, nhưng không liên quan với giảm HbA1c hay sự tăng sản xuất glucose ở gan [11]. Đã có ít nhất 6 RCT pha 2 chứng minh ở người ĐTĐ típ 2 kèm MASLD, nhóm SGLT2-i giảm triglyceride trong gan nhiều hơn giả dược đến 20%, hằng định qua các nghiên cứu [12]. Lưu ý rằng giảm ALT không đồng nghĩa với cải thiện mô học gan.

SGLT2-i làm tăng adiponectin giảm leptin ở người ĐTĐ típ 2 [13],[14]. Hormone adiponectin được bài tiết từ mô mỡ làm tăng nhạy cảm insulin có đặc tính kháng viêm và chống xơ vữa. Leptin là hormone gây cảm giác no, ngăn cơ thể ăn quá nhiều. Dữ liệu cho thấy thuốc giảm được hiện tượng viêm, tăng tạo thể ceton tương tự tình trạng nhịn đói từ đó tăng dị hóa kích hoạt con đường dị hóa mỡ ở gan và mỡ nội tạng [15]. Thử nghiệm trên mô hình chuột cho thấy SGLT2-i làm tăng ly giải mỡ và ức chế tình trạng viêm hệ thống [16]. Những tác động này giúp SGLT2-i giảm được NAFLD độc lập với giảm cân.

3. CHỨNG CỨ CẢI THIỆN CÁC CHỈ SỐ XƠ HÓA GAN

Giảm men gan không đồng nghĩa với cải

thiện mô học gan. Nếu SGLT2-i giảm viêm gan thoái hóa mỡ, điều này có thể làm chậm xơ hóa gan không? Hầu hết nghiên cứu đánh giá tiên triển của xơ hóa gan đều có cỡ mẫu rất nhỏ. Năm 2022 Arai và cộng sự đánh giá khả năng chống xơ hóa gan của SGLT2-i ở 202 người mắc gan nhiễm mỡ NAFLD kèm ĐTĐ típ 2 đo lường bằng chỉ số FIB-4. Ở người có nguy cơ xơ hóa gan mức trung bình hoặc cao, giảm chỉ số FIB-4 suốt 3 năm nghiên cứu nhưng ở nhóm nguy cơ xơ hóa gan thấp thì FIB-4 không giảm [17]. Như vậy hiệu quả chống xơ hóa gan rõ rệt ở người có FIB-4 $\geq 1,3$. Lợi ích giảm xơ hóa gan của SGLT2-i có thể nhờ cải thiện các thông số chuyển hóa hay trực tiếp do thuốc. Ở một báo cáo khác, tác giả chứng minh được SGLT2-i làm giảm đáng kể mức độ cứng của gan theo thời gian (dùng siêu âm đo độ đàn hồi và xung lực khuếch tán giảm âm (transient elastography and acoustic radiation force impulse)) [18]. Dù giảm chỉ số FIB-4 $\geq 10\%$ đều thấp ở cả hai nhóm (13,6% và 31,8% $p=0,07$), nhưng SGLT2-i cải thiện được 56,8% (25/44) vào tuần 48 so với chỉ 20,5% (9/44) nếu không dùng SGLT2-i ($p < 0,001$).

Cùng năm 2022, Bellanti và cộng sự theo dõi tiên cứu 52 BN đái tháo đường típ 2 có NAFLD dùng kết hợp metformin với SGLT2-i (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin; $n = 26$) hoặc thuốc khác ($n = 26$) [19]. Sau 6 tháng nhóm SGLT2-i đều giảm chỉ số mỡ gan (FLI), chỉ số AST/tiểu cầu (APRI) và giảm thang điểm xơ hóa trên fibroscan, nhưng không cải thiện ở nhóm còn lại. Nhóm SGLT2-i cũng giảm các yếu tố tiền viêm như interleukin-1 β , IL-6, tumor necrosis factor, yếu tố tăng trưởng nội mạch (vascular endothelial growth factor), monocyte chemoattractant protein-1, tăng IL-4 và IL-10 tức cải thiện tình trạng redox (cân bằng giữa phản ứng oxy hóa và khử ở tế bào, tức giảm stress oxy hóa) mà không ghi nhận ở nhóm thuốc khác. Giảm các chỉ dấu nhiễm mỡ gan và xơ hóa gan (giảm nồng độ HNE- và MDA-protein adducts) ở nhóm SGLT2-i nhiều hơn có ý nghĩa thống kê.

Một nghiên cứu tiên cứu (năm 2024) trên 237 người ĐTĐ típ 2 trong đó nhiều người tiếp tục tiên triển đến xơ hóa gan (56%) được theo dõi bằng siêu âm và fibroscan. Phân tích đa

biến cho thấy SGLT2-i đi kèm với giảm tiến triển của xơ hóa gan sau 4,5 năm, HR 0,34, 95% CI 0,13–0,88), cả khi ban đầu gan đã xơ hóa hơn 10% [20]. Nghiên cứu khác tại Nhật Bản (2024) báo cáo luseogliflozin làm giảm đáng kể chỉ số mỡ trong gan (fatty liver index) và thang điểm xơ hóa Hepamet (Hepamet fibrosis score) trên 302 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có MASLD sau 24 tuần. Thang điểm Hepamet được tính toán dựa trên 4 test không xâm lấn (tỉ số ALT/tiểu cầu (APRI), chỉ số Fib-4, và chỉ số xơ hóa NAFLD), được cho là tỉ số thích hợp để đánh giá những thay đổi về xơ hóa gan và cải thiện mô học tương ứng. Riêng thang điểm xơ hóa dù đều giảm ở nhóm luseogliflozin và giả dược, nhưng luseogliflozin giảm HFS nhiều hơn giả dược có ý nghĩa thống kê ở phân nhóm bệnh nhân có ALT > 30 U/L và có FIB-4 > 1,3 [-0,045 (hệ số có điều chỉnh (-0,075 đến -0,016), p= 0,0026] [21].

Gần đây nhất, một khảo sát tình trạng xơ gan của 54 BN ĐTĐ típ 2 bị xơ gan Child B do MASLD và đái tháo đường típ 2 khởi dùng SGLT2-i và insulin. Độ cứng của gan được đánh giá mỗi 6 tháng bằng siêu âm gan đàn hồi và xung lực khuếch tán giảm âm (ARFI-SWV). Sau 48 tháng, độ cứng của gan giảm và bệnh gan còn bù thoái triển được nhiều hơn (p < 0,01) ghi nhận ở nhóm SGLT2-i (-4 ± 1,1 kPa) và giảm tất cả các chỉ số thể hiện độ nặng của bệnh gan gồm MELD-Na, MELD 3.0 và CTP. Nhóm insulin thì ngược lại, độ cứng của gan tăng thêm (+3 ± 2,5 kPa) [22].

Như vậy, trên người bệnh gan MASLD đã xơ hóa gan và xơ gan còn bù khi sử dụng SGLT2-i điều hòa tình trạng viêm, giảm tình trạng xơ hóa gan, xơ gan bằng các thang điểm tính toán hay siêu âm đo độ đàn hồi/xung lực khuếch tán giảm âm. SGLT2-i giúp giảm độ cứng của gan và thoái triển bệnh gan còn bù đáng kể độc lập với hiệu quả sụt cân và kiểm soát glucose.

4. NGHIÊN CỨU CẢI THIỆN MÔ HỌC

Quá ít nghiên cứu RCT đánh giá hiệu quả cải thiện mô bệnh học của bệnh lý gan. Đây là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và đánh giá đáp ứng điều trị ở người ĐTĐ típ 2 có MASLD. Đến nay chỉ có 3 nghiên cứu đánh giá mô học

gan. Hai nghiên cứu thử nghiệm (pilot study) không có nhóm chứng với 5 BN dùng canagliflozin 24 tuần [23] và 9 BN dùng empagliflozin 24 tuần [24]. Kết quả phân tích gộp hai nghiên cứu này cho thấy SGLT2-i cải thiện được nhiễm mỡ và xơ hóa gan khi sinh thiết gan [25]. Nghiên cứu thứ ba là một RCT 72 tuần so sánh hiệu quả trên mô học gan của ipragliflozin (50 mg/ngày) đối chứng với điều trị thường qui không dùng SGLT2-i (GLP1-RA, TZD, insulin) [26]. 21 BN ipragliflozin và 25 người nhóm thường qui được làm giải phẫu bệnh gan thì 81% và 72% đã bị xơ hóa gan từ đầu. Sau 72 tuần điều trị tình trạng xơ hóa gan cải thiện 70,6% và 22,2% ở hai nhóm theo thứ tự trình bày (p < 0,01). Hiện tượng bong bóng là biểu hiện chính của viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu (NASH) và là thay đổi thoái hóa xảy ra trước khi tế bào gan chết theo chương trình. Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu giảm rõ rệt ở nhóm ipragliflozin (66,7%) so với nhóm còn lại (27,3%). Không ai trong nhóm ipragliflozin phát triển NASH nhưng nhóm thường qui có đến 33,3% mắc mới NASH khi kết thúc nghiên cứu. Kết quả này ủng hộ ipragliflozin có thể là một giải pháp lựa chọn cho BN ĐTĐ típ 2 kèm MASLD.

Cùng năm 2022, nghiên cứu khác trên 40 BN Nhật Bản có ĐTĐ típ 2 được chẩn đoán MASLD bằng sinh thiết gan. Đánh giá tỉ lệ cải thiện ít nhất 1 điểm ở từng chỉ số mô học gồm nhiễm mỡ, tạo bong bóng ở tế bào gan, viêm tiểu thùy và xơ hóa gan. Hai nhóm tofogliflozin 20 mg và glimepiride 0,5 mg sau 48 tuần, nhóm tofogliflozin có 65% giảm mỡ gan (p= 0,001), 55% giảm bong bóng ở tế bào gan (p= 0,002), 50% giảm viêm tiểu thùy (p= 0,003) trong khi nhóm glimepiride chỉ cải thiện được chỉ số bong bóng ở gan (25% p= 0,025). Xét chỉ số xơ hóa FIB-4, nhóm tofogliflozin giảm đến 60% (p= 0,001 nhưng đổi thay so với ban đầu không khác nhau giữa hai nhóm [27]. Đặc biệt ghi nhận có sự đảo ngược trình diện tại tế bào gan của các gen liên quan đến chuyển hóa năng lượng, liên quan đến hiện tượng viêm và xơ hóa, đến chết tế bào gan. Các gen này bị ức chế ở nhóm SGLT2-i nhưng không ghi nhận như vậy ở nhóm glimepiride. Đây là nghiên cứu đầu tiên cho thấy tofogliflozin có mức cải

thiện mô học gan nhiều hơn cả nhất là về xơ hóa gan.

Khác với những chứng cứ trên, một phân tích gộp trước đó (năm 2021) từ 26 RCT với 946 người bệnh NAFLD dùng các thuốc SGLT2-I, GLP1- RA, DPP4-i và pioglitazone. Tất cả nhóm thuốc đều giảm men gan có ý nghĩa thống kê. Chỉ có pioglitazone cải thiện đáng kể mô học gan ở người có và không ĐTĐ. Hai nhóm thuốc SGLT2-i và DPP4-i giảm được nhiễm mỡ ở gan nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (SMD - 4,64, p= 0,06) và không có bằng chứng cải thiện xơ hóa gan [28]. Không báo cáo dữ liệu về viêm nhu mô gan ở 4 nhóm thuốc khảo sát. Các kết cục của nghiên cứu này có khoảng tin cậy rộng và không đồng nhất, tức độ tin cậy thấp, có lẽ do mẫu quá nhỏ và kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu.

Như vậy bằng chứng cải thiện xơ hóa gan trên mô bệnh học còn quá ít để có thể kết luận khẳng định. Thuốc SGLT2-i giảm được hiện tượng bong bóng ở tế bào gan, giảm viêm tiêu thụ và ức chế các gen liên quan đến viêm và xơ hóa gây chết tế bào gan (tofogliflozin), giảm được viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và không tăng mức mới biến chứng này (ipragliflozin).

5. CHỨNG CỨ GIẢM BIẾN CỐ KẾT CỤC GAN

Năm 2023, một khảo sát hồi cứu dữ liệu của mạng TriNetx Research đánh giá lợi ích giảm tử vong và giảm mất bù chức năng gan trên người ĐTĐ típ 2 có xơ gan do nhiều nguyên nhân (như MASLD, do virus, do rượu, do nguyên nhân khác không xác định (cryptogenic cirrhosis) loại trừ xơ gan do bệnh đường mật. Tất cả BN mới được điều trị với metformin kết hợp SGLT2-i hoặc chỉ metformin đơn trị [29]. Sau 5 năm theo dõi, nhóm kết hợp giảm nguy cơ tử vong (HR 0,57, 95% CI 0,41-0,81), giảm nguy cơ xơ gan mất bù (HR 0,63, 95%CI 0,43-0,93) và giảm gần 50% nguy cơ ung thư gan (HR 0,43, 95%CI 0,21-0,88) so với nhóm metformin. Nhưng khi xét trên phân nhóm xơ gan do MASH, không thấy sự khác biệt về nguy cơ tử vong, xơ gan mất bù và ung thư gan giữa hai nhóm.

Công bố năm 2024, nghiên cứu đoàn hệ dựa

vào cộng đồng trích từ cơ sở dữ liệu quốc gia Hàn Quốc, so sánh đối đầu hai thứ thuốc cho người bệnh MASLD hơn 40 tuổi: nhóm 1 có 22.550 người khởi dùng SGLT2-i và GLP-1 RA, nhóm 2 191.628 người khởi SGLT2-i và TZD [30]. SGLT2-i có nguy cơ mất bù gan (xuất huyết dẫn tĩnh mạch thực quản, bàng bụng, ghép gan, tử vong do gan) tương tự GLP-1 RA (HR 0,93, 95% CI 0,76 - 1,14). So với TZD, SGLT2-i giảm được biến cố gan mất bù (HR 0,77, 95% CI 0,72 - 0,82), đặc biệt ở nữ nhiều hơn ở nam.

Tạp chí Diabetes Care (2025) công bố một nghiên cứu gộp đời thực đầu tiên [31] so sánh các thuốc đối với nguy cơ MALOs trên BN ĐTĐ típ 2 kèm MASLD (5 nghiên cứu hồi cứu), hoặc kèm xơ gan còn bù (2 nghiên cứu) và 1 nghiên cứu không đề cập đến MASLD, tiến hành tại Nhật Bản, Hàn Quốc, Hoa Kỳ, Vương quốc Anh và 2 nghiên cứu đa trung tâm khác. Có 626.104 người bệnh ĐTĐ típ 2 tham gia, tuổi trung bình 58, trong đó 228.298 người mới dùng SGLT2-i và 397.806 người dùng thuốc khác (198.977 người uống DPP4-i, 22.515 uống metformin, 95.814 uống pioglitazone và 80.500 chích GLP1-RA). SGLT2-i giảm đáng kể nguy cơ MALOs: 4.444 biến cố MALOs ở nhóm SGLT2-i và 7.795 biến cố ở các nhóm khác sau 2,7 năm theo dõi, (random effect HR 0,83, 0,72-0,95). Tỷ số nguy cơ bị MALOs của SGLT2-i thấp hơn DPP4-i HR 0,80 (0,68-0,93); thấp hơn metformin HR 0,58 (0,41-0,81) và pioglitazone HR 0,76 (0,72-0,81); nhưng không hơn GLP-1 RA HR 1,08 (1,01-1,14). Giảm MALOs nhiều rõ rệt ở BN Châu Á và Anh Quốc, không ghi nhận ở BN Hoa Kỳ. Nguy cơ xơ gan mất bù ở nhóm SGLT2-i không khác nhóm thuốc khác HR 0,89 (0,73-1,08); nhưng giảm nguy cơ tử vong liên quan đến gan 36% HR 0,64 (0,50- 0,82); giảm ung thư tế bào gan chỉ giới hạn HR 0,74 (0,54-1,03) do thời gian theo dõi không đủ dài; không giảm nguy cơ ghép gan HR 0,82 (0,42-1,60). Mọi liên quan giữa SGLT2-i với MALOs hằng định dù phân tích theo tình trạng MASLD hay theo tỉ lệ xơ gan còn bù. Đáng chú ý là (1) kết cục có lợi của SGLT2-i chỉ thấy khi theo dõi < 2,7 năm, không duy trì được sau thời gian này có lẽ do các thuốc so sánh rất khác biệt; (2) về lâu dài SGLT2-i giảm nguy cơ

MALOs thấp hơn GLP1-RA, tương tự kết quả của các RCT pha 2 và 3 dùng semaglutide cải thiện được kết cục mô học gan [4],[32]. Phân tích này đáng tin cậy do mức thiên lệch giữa 8 nghiên cứu chỉ trung bình, cỡ mẫu lớn đủ độ mạnh thống kê và tất cả BN đều mới dùng các thuốc thăm dò. Nhưng vì chỉ có 8 nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, chưa phân tích chi tiết về các thuốc chứng, hiệu quả chỉ có sau theo dõi < 2,7 năm. Nhánh nghiên cứu tại Hàn Quốc (năm 2024) ghi nhận giảm kết cục bất lợi ở gan của SGLT2-i, TZD và DPP4-i ($p < 0,05$), nhưng chỉ một mình SGLT2-i giảm được biến cố bất lợi ở gan khi so sánh với sulfonyleureas [33]. Độ tin cậy thống kê khá cao do cỡ mẫu lớn ($n = 80.000$).

Hiệu quả giảm các kết cục chính liên quan đến gan khá hằng định qua vài nghiên cứu RCT và phân tích gộp, nhất là giảm tử vong và giảm ung thư gan. Nhưng ở người xơ gan do MASH, thuốc không giảm tử vong do gan hay giảm xơ gan mất bù và giảm nguy cơ ung thư gan. Riêng giảm nguy cơ xơ gan mất bù tương tự hoặc thấp hơn nhóm incretin, cao hơn các thuốc hạ đường uống khác. Kết quả này chưa nhất quán có lẽ mẫu nghiên cứu nhỏ, nhóm chứng thay đổi và thời gian theo dõi rất khác nhau. Cơ chế phức tạp gây giảm các biến cố gan của SGLT2-i chưa được biết rõ. Giảm cân, cải thiện đề kháng insulin và tác động lợi niệu. Lợi niệu do SGLT2-i giúp người xơ gan bớt mất cân bằng dịch. Sự cân bằng năng lượng âm do lợi niệu và giảm cơ chất chuyển thành lipid đã góp phần bảo vệ gan [34]. SGLT2-i còn giảm tình trạng viêm và stress oxy hóa làm tăng tiết glucagon, dẫn đến cải thiện chức năng tế bào mỡ giảm nhiễm độc lipid tại gan [34].

6. KẾT LUẬN

Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ hiện tại chưa khuyến cáo dùng SGLT2-i cho chỉ định điều trị MASLD ở người ĐTĐ típ 2. Chứng cứ hiện tại từ các nghiên cứu lâm sàng đối chứng cỡ mẫu nhỏ và một số những đoàn hệ quan sát trong đời thực cho thấy SGLT2-i hứa hẹn có hiệu quả trong điều trị bệnh đi kèm MASLD vốn có tỉ lệ cao ở người đái tháo đường típ 2. Chỉ mới là sự tích lũy bằng chứng ban đầu, vẫn cần thêm nhiều dữ liệu từ các nghiên cứu đối chứng

ngẫu nhiên với cỡ mẫu lớn và thời gian theo dõi dài đánh giá ảnh hưởng của SGLT2-i trên xơ hóa gan, xơ gan còn bù, hay cải thiện các kết cục liên quan đến gan. Ngoài ra, hiệu quả cải thiện bệnh gan MASLD của các thuốc nhóm SGLT2-i nào ưu việt hơn chưa được biết, điều này mở ra triển vọng cho những nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Riazi K, Azhari H, Charetti IH. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022, 7:851-861
2. Younossi ZM, Golabi P, Price JK. The global epidemiology of NADFL and non-alcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024, 22:1999-2010.e8
3. Quek J, Chan KE, Wong ZY. Global prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023, 8:20-30
4. Stefan N, Yki Jarvinen H, Neuschwander-Tetri BA. Metabolic dysfunction-associated steatosis liver disease: heterogenous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025, 13:134-148
5. Tagher G, Corey KE, Byrne CD. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes- mellitus mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021, 18:599-612
6. Huang DQ, Noureddin N, Ajmera V. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023, 8:829-836
7. Cusi K, Abdelmalek MF. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with diabetes: The need for screening and early intervention. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes*

- Care 2025, doi.org/10.2337/dc1-0094
8. Ito D, Shimizu S, Inoue K. Comparison of ibragliflozin and pioglitazone effects on NAFLD in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care* 2017, 40:1364-1372
 9. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK. Effects of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2017, 41:1801-1808
 10. Dos Santos Coelho F, Borges-Canha M. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Liver Parameters and Steatosis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Metab Res Rev* (2021) 37:e3413
 11. Abdelgani S, Khattab A, Adams J, Baskoy G, Brown M, Clarke G, et al. Empagliflozin reduces liver fat in individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* (2024), 47:668–75. doi: 10.2337/dc23-1646
 12. Genua I, Cusi K. Pharmacological approaches to nonalcoholic fatty liver disease: current and future therapies. *Diabetes Spectr* 2024, 37:48–58
 13. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs* 2019, 79 (3):219-230. doi: 10.1007/s40265-019-1057-0
 14. Preda A, Montecucco F, Carbone F. SGLT2i from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res* 2024, 120:443-460
 15. Osataphan S, Macchi C, Singhal G. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *JCI Insight*. 2019, 4(5):e123130. doi: 10.1172/jci.insight.123130
 16. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One* 2016, 11(3):e0151511. doi: 10.1371/journal.pone.0151511
 17. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A. Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Commun*. (2022) 6:3073–82. doi: 10.1002/hep4.2069
 18. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A. Effect of SGLT2 inhibitors in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a propensity score-matched analysis of real-world data. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021, 12: doi:10.1177/20420188211000243
 19. Bellanti F, Lo Buglio, Dobrakowski M. Impact of SGLT2 inhibitors on liver steatosis, fibrosis, inflammation, and redox balance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2022, 28:3243-3257
 20. Lombardi R, Mantovani A, Cespiati A. Evolution of liver fibrosis in diabetic patients with NAFLD in a follow-up study: hepatoprotective effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Dig Liver Dis* 2024;56:551–558
 21. Kawaguchi T, Murotani K, Kajiyama H. Effects of luseogliflozin on suspected MASLD in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of phase III clinical trial. *J Gastroenterol* 2024, 59:836-848.
 22. Colletta A, Cooper KM, Placentino G. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy improves renal and hepatic function in patients with cirrhosis secondary to metabolic dysfunction associated steatotic liver disease and type 2 diabetes. *Front. Endocrinol* 2025, 16:1531295 doi: 10.3389/fendo.2025.1531295
 23. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun* 2017;1:46–52
 24. Lai L-L, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2020;65:623–631
 25. Dougherty JA, Guirguis E, Thornby K-A. A systematic review of newer antidiabetic

- agents in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Pharmacother* 2021;55:65–79
26. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun* 2022;6:120–132
 27. Takeshita Y, Honda M, K, Harada K. Comparison of tofogliflozin and glimepiride effects on non-alcoholic fatty liver disease in participants with type 2 diabetes: a randomized 48-week, open-labeled, active-controlled trial. *Diabetes Care* 2022; 45:2064-2075
 28. Kumar J, Memon RS, Shahid I. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis* 2021;53:44–51
 29. Huynh DJ, Renelus BD, and Jamorabo DS. Reduced mortality and morbidity associated with metformin and SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* (2023) 23:450. Open access doi: 10.1186/s12876-023-03085-8
 30. Bea S, ko Hy, BaeJH. Risk of hepatic events associated with use of SGLT2i versus GLP-1 RA, and TZDs among patients with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Gut* 2025, 74:284-294
 31. Mantovani A, Morandin R, Lando MG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and risk of liver-related events in patients with type 2 diabetes: A Meta-analysis of observational cohort studies. *Diabetes Care* 2025; 48(6):1042-1052
 32. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Recent advances in incretin-based therapy for MASLD: from single to dual or triple incretin receptor agonists. *Gut* 2025, 74:487-497
 33. Jang H, Kim Y, Lee DH. Outcomes of various classes of oral antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Intern Med* 2024, 184:375-383
 34. Cowie MR, Fisher M, SGLT2 inhibitors: mechanism of cardiovascular benefit beyond glycemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020, 17:761-772