
บทความพิเศษ

โรคตับคั่งไขมัน**พuth เมืองไพศาล, พ.บ., วท.ม.**

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า

Received: June 25, 2021 **Revised:** August 5, 2021 **Accepted:** September 10, 2021**บทคัดย่อ**

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ หรือ Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) จัดว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่พบมากขึ้นในปัจจุบัน และพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป นิยามและเกณฑ์การวินิจฉัยโรคถูกใช้นานแล้ว แต่ยังมีข้อสับสนของแพทย์ระหว่างการคำว่า NAFLD และ NASH นอกจากนี้เกณฑ์การวินิจฉัยเดิมยังมีข้อจำกัดในบางประการ ทำให้ไม่นานมานี้ มีการเสนอชื่อให้ใช้คำว่า Metabolic (dysfunction) associated fatty liver (MAFLD) ซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างไปจากเดิม ใช้พารามิเตอร์ของโรคนี้ได้แก่ ภาวะ Metabolic syndrome ต่างๆ มาอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยด้วย แพทย์จึงควรที่จะทราบถึงความแตกต่างของเกณฑ์การวินิจฉัยและข้อจำกัดของทั้งคำว่า NAFLD และ MAFLD ถึงแม้จะเป็นโรคเดียวกันก็ตาม

คำสำคัญ: โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์, นิยาม, เกณฑ์การวินิจฉัย

SPECIAL ARTICLE

Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)**Puth Muangpaisarn, M.D., M.Sc.**

Department of Internal Medicine, Phrapokklao Hospital, Chanthaburi Province

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is the emerging chronic hepatitis in the modern era and commonly found in general clinical practice. The definition and criteria for diagnosis have been established and accepted in current standard guidelines. However, there is some misunderstanding between the terms of "NAFLD" and "NASH". Additionally, the current "NAFLD" criteria have some limitations. Therefore, new nomenclature "metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease (MAFLD)" and its diagnostic criteria have been recently proposed. This uses metabolic risks with the new criteria, which is different from NAFLD. Thus, physicians should know the dissimilarities and limitations although in reality, these are the same disease.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, definition, diagnostic criteria

บทนำ

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ หรือ Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) จัดว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่พบมากขึ้นในปัจจุบัน และในอนาคตมีแนวโน้มที่จะมีความชุกสูงกว่าโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งโรคตับแข็งและมะเร็ง ดังเช่นข้อมูลจากการศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกาที่เก็บข้อมูลของการเกิดมะเร็งตับที่อยู่ในรายชื่อผู้รอการปลูกถ่ายตับในช่วงปี พ.ศ. 2545 จนมาถึงปี พ.ศ. 2560¹ พบว่า โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์เป็นสาเหตุที่สูงขึ้นเรื่อยๆ จากร้อยละ 2 ในช่วงปี พ.ศ. 2547 มาเป็นร้อยละ 18 ในปี พ.ศ. 2560 และปัจจุบันพบว่า ในคนเอเชียมีความชุกของโรคนี้สูงขึ้นกว่าในอดีต ข้อมูลจาก Meta-analysis² ล่าสุดพบว่า ในทวีปเอเชียมีความชุกของโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ร้อยละ 29.6 ส่วนในประเทศไทยได้มีการศึกษาโดยทำการตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์จากทั้ง 4 ภาค³ พบว่า มีโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ถึงร้อยละ 18.0 และในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า มีพังผืดตับอยู่ในระดับที่มีนัยสำคัญแล้วถึงร้อยละ 18.4 นอกจากนี้โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ยังพบร่วมกับโรคต่างๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป แต่ผู้นิพนธ์พบว่า แพทย์ยังมีความสับสนในการวินิจฉัยหรือการเรียกชื่อโรค ไม่ว่าจะเป็นคำว่า NAFLD หรือคำว่า Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) หรือคำว่า Metabolic (dysfunction) associated

ตารางที่ 1 สาเหตุอื่นๆ ของ Hepatic steatosis

fatty liver disease (MAFLD) ซึ่งมีการใช้มากขึ้นในช่วง 2 ปีนี้ บทความนี้จึงขออธิบายถึงคำนิยาม เกณฑ์การวินิจฉัย รวมทั้งข้อดีและข้อจำกัดของแต่ละชื่อ เพื่อให้สามารถนำไปใช้ได้อย่างถูกต้องมากยิ่งขึ้น

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) และ Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

จุดเริ่มต้นของคำว่าโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease) เกิดจากการตรวจพบพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยโรคอ้วนหรือเบาหวาน โดยไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ที่มากเกินไป แต่ผลตรวจทางพยาธิวิทยานั้นมีความใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มีตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ เช่น มีไขมันแทรกในเซลล์ตับ มีเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิล พบ Mallory bodies และพบพังผืดของตับ ตอนนั้นก็เลยมีการตั้งชื่อว่า Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) หลังจากนั้นก็เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็นโรค Nonalcoholic fatty liver disease

เกณฑ์ในการวินิจฉัยของ Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) ในแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2561⁴ ประกอบด้วย 1) มีหลักฐานของไขมันในตับ (hepatic steatosis) 2) ไม่มีสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดโรคตับคั่งไขมัน เช่น แอลกอฮอล์ (ตารางที่ 1) ซึ่งเมื่อเข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัย NAFLD แล้วสามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (histology) ได้เป็น 2 ประเภทคือ Nonalcoholic fatty liver (NAFL) และ Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (ตารางที่ 2)

Macrovesicular steatosis	Microvesicular steatosis
-การดื่มแอลกอฮอล์ที่มากเกินไป (เพศชายมากกว่า 21 standard drinks ต่อสัปดาห์ และเพศหญิงมากกว่า 14 standard drinks ต่อสัปดาห์) โดย 1 standard drink=ปริมาณแอลกอฮอล์ 10 กรัม -ไวรัสตับอักเสบบี ซี โนไทป์ 3 -โรควิลสัน (Wilson's disease) -Lipodystrophy -ภาวะขาดอาหาร (starvation) -การได้สารอาหารทางหลอดเลือด (Parenteral nutrition) -Abetalipoproteinemia -ยา เช่น amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids	-Reye's syndrome -ยา เช่น valproate, ยาด้านไวรัสเฮอร์ปีส์บางชนิด -Acute fatty liver in pregnancy -HELLP syndrome -Inborn errors of metabolism เช่น cholesterol ester storage disease

ตารางที่ 2 นิยามของ Nonalcoholic fatty liver (NAFL), Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) และ NASH cirrhosis

นิยาม	
NAFLD	เป็นการเรียกชื่อรวมของโรคตับคั่งไขมันที่ไม่มีการตีบแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มีนัยสำคัญ ซึ่งรวมถึงตั้งแต่ NAFL, NASH และ ตับแข็ง
NAFL	ตรวจพบไขมันในตับตั้งแต่ร้อยละ 5 ขึ้นไป โดยไม่พบหลักฐานของเซลล์ตับที่ได้รับความบาดเจ็บ (hepatocellular injury) ในรูปแบบของการมี Hepatocyte ballooning หรือการมีพังผืดของตับ (fibrosis)
NASH	ตรวจพบไขมันในตับตั้งแต่ร้อยละ 5 ขึ้นไป โดยพบการอักเสบและหลักฐานของเซลล์ตับที่ได้รับความบาดเจ็บ (hepatocellular injury) ในรูปแบบของการมี Hepatocyte ballooning โดยจะมีหรือไม่มีพังผืดของตับ (fibrosis) ก็ได้
NASH cirrhosis	ตรวจพบตับแข็งและพบร่วมกับการมีหลักฐานทางพยาธิวิทยาว่าไขมันในตับหรือ Steatohepatitis ทั้งในปัจจุบันหรือในอดีตที่ผ่านมา

จากเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (AASLD) ปี พ.ศ. 2561 สามารถสรุปได้ว่า NAFLD เป็นการเรียกชื่อรวมของผู้ป่วยที่มีตับคั่งไขมันที่ไม่มีสาเหตุอื่นๆ ของไขมันเกาะตับ ส่วน NASH เป็นคำที่ใช้ในทางพยาธิวิทยา ดังนั้น คำว่า NASH จึงควรใช้เมื่อมีหลักฐานทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้เท่านั้น ถ้าไม่มีก็ควรใช้คำว่า NAFLD เป็นหลัก ไม่ควรใช้คำว่า NASH ในกรณีที่พบค่า Alanine aminotransferase (ALT) ในเลือดสูงขึ้น เพราะ ALT ในเลือดไม่มีความไวพอในการวินิจฉัยว่ามีอาการอักเสบของตับ

แต่อย่างไรก็ตาม เกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 ยังมีปัญหาดังนี้⁵⁻⁷

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบในทางคลินิกที่สงสัยว่าเป็น NAFLD มักเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ Metabolic syndrome เช่น ภาวะอ้วน โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นต้น ซึ่งไม่ได้ใช้ภาวะเหล่านี้มาอยู่ในนิยามทั้งที่เป็นพยาธิกำเนิดที่สำคัญ และจากนิยามที่ใช้จะเห็นว่า เป็นการใช้อการตัดออก (exclusion) เป็นหลัก ทั้งการตีบแอลกอฮอล์ที่มากเกินไป หรือมียาที่ทำให้เกิดตับคั่งไขมัน เป็นต้น ซึ่งถ้าใช้นิยามตามนี้จะพบปัญหาในผู้ป่วยบางคน ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมีภาวะ Metabolic syndrome ชัดเจน แต่เป็นโรครุนแรงที่ต้องใช้ยา Methotrexate ในการรักษาและตรวจพบตับคั่งไขมันและมีค่า ALT ในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อย ถ้าตามนิยามนี้ จะไม่สามารถวินิจฉัย NAFLD ได้เพราะมีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดตับคั่งไขมัน หรือผู้ป่วยเป็นเบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และอ้วน แต่ตีบแอลกอฮอล์เกินค่าที่กำหนดไว้

ก็ไม่สามารถวินิจฉัย NAFLD ได้ ซึ่งนอกจากนี้บางที่ประวัติปริมาณแอลกอฮอล์ที่ได้จากผู้ป่วยมักไม่ตรงความเป็นจริง ทำให้การใช้เกณฑ์ปริมาณที่กำหนดไว้นั้นใช้ได้ยากในทางปฏิบัติ

การใช้ชื่อว่า Nonalcoholic fatty liver disease ทำให้ผู้ป่วยบางราย มีความเข้าใจผิดว่าโรคตับของผู้ป่วยนั้นไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (nonalcoholic) ทำให้ผู้ป่วยยังคงตีบแอลกอฮอล์ร่วมด้วย ซึ่งข้อมูลพบว่าการตีบแอลกอฮอล์ในผู้ป่วย NAFLD ถึงแม้มีปริมาณน้อยก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นตับแข็งและมะเร็งตับเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ตีบแอลกอฮอล์⁸

จากการศึกษาพบว่า ลักษณะพยาธิวิทยาของผู้ป่วยโรค NAFLD มีการเปลี่ยนแปลงได้ (high dynamic state) ซึ่งบางครั้งผลตรวจทางพยาธิวิทยาออกมาเป็นแค่ NAFL แต่เมื่อติดตามต่อไป ก็อาจเปลี่ยนแปลงกลายเป็น NASH ได้ หรือบางครั้ง NASH เมื่อได้รับการรักษา เช่น Life style modification ก็สามารถเปลี่ยนกลับมาเป็น NAFL ได้ ดังนั้นในการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นเพียงแค่ NAFL และ NASH เพียงแค่ผลตรวจทางพยาธิวิทยาแค่ครั้งเดียว อาจไม่สามารถบอกการดำเนินโรคและการพยากรณ์ที่ถูกต้อง นอกจากนี้ข้อมูลเดิมที่เคยเชื่อว่า NAFL เป็นกลุ่มที่ไม่มีการดำเนินของโรคที่แย่ง แต่จากการศึกษา Meta - analysis⁹ พบว่า NAFL ก็มีการเพิ่มขึ้นของระยะของพังผืดของตับเช่นเดียวกันกับผู้ป่วยกลุ่ม NASH แต่ระยะเวลาในการเพิ่มขึ้นจะช้ากว่า การที่มีพังผืดของตับเพิ่มขึ้นย่อมแสดงว่ามีการอักเสบของตับเรื้อรังเกิดขึ้น ดังนั้นการประเมินความรุนแรงของโรคจากระดับของพังผืดตับ ย่อมแสดงถึงความเรื้อรังของโรคและ

การเปลี่ยนแปลงของตับมากกว่า ซึ่งยืนยันจาก Meta-analysis¹⁰ ที่พบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการตายมากที่สุดของผู้ป่วยโรค NAFLD คือ ระยะของพังผืดของตับ Fibrosis stage ดังนั้นการแบ่งชนิดของ NAFLD เป็น NAFL และ NASH แค่ 2 ประเภทเท่านั้นอาจไม่เหมาะสม และไม่มีความจำเป็น ควรแบ่งตาม Disease activity และระดับของพังผืดของตับจะเหมาะสมกว่า

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยของ NAFLD ของแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคตับแห่งยุโรป (EASL) ปีพ.ศ. 2559¹¹ ได้ให้คำนิยามว่า NAFLD คือการมีไขมันสะสมในตับมากเกินไปจนทำให้เกิดการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) โดยการพบไขมันในตับเกินค่าปกติได้แก่ ตรวจพบไขมันในตับจากการตรวจทางพยาธิวิทยาตั้งแต่ร้อยละ 5 หรือตรวจจากการใช้ Proton density fraction หรือ Proton magnetic resonance spectroscopy หรือ Quantitative fat/water selective magnetic resonance imaging รวมทั้งต้องตัดสาเหตุอื่นๆ

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัย Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)

1. ตรวจพบไขมันในตับ โดยเจอจากภาพทางรังสีวิทยา หรือ biomarker จากการตรวจเลือด หรือผลจากทางพยาธิวิทยา
2. ร่วมกับ ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ (A-C)
A. ภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน โดยกำหนดค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ≥ 25 กก.ต่อตร.ม.ในกลุ่มคอเคเซียน และ ≥ 23.5 กก.ต่อตร.ม.ในกลุ่มเอเชียน
B. เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (วินิจฉัยตามเกณฑ์สากล)
C. ในกลุ่มที่เป็นกลุ่มน้ำหนักปกติ ค่า BMI ไม่เกินตามข้อ A ต้องมีความผิดปกติของ Metabolic risk ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปดังนี้
-เส้นรอบวงของเอว ≥ 102 เซนติเมตรในผู้ชายคอเคเซียน และ ≥ 88 เซนติเมตรในผู้หญิงคอเคเซียน และ ≥ 90 เซนติเมตรในผู้ชายเอเชียน และ ≥ 80 เซนติเมตรในผู้หญิงเอเชียน
-ความดันโลหิต $\geq 130/85$ มิลลิเมตรปรอท หรือได้ยารักษาโรคความดันโลหิตสูงอยู่
-ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ≥ 150 มก.ต่อดล. หรือได้ยารักษาโรคไขมันในเลือดสูงอยู่
-ระดับไขมัน HDL ในเลือด < 40 มก.ต่อดล. ในผู้ชายและ < 50 มก.ต่อดล. ในผู้หญิง หรือได้ยารักษาโรคไขมันในเลือดสูงอยู่
-ภาวะก่อนเบาหวาน ได้แก่ ระดับน้ำตาลตอนงดอาหาร (fasting glucose) เท่ากับ 100-125 มก.ต่อดล. หรือ 2-h post-load glucose level เท่ากับ 140-199 มก.ต่อดล. หรือระดับ Hemoglobin A1c เท่ากับร้อยละ 5.7-6.4
-ตรวจ Homeostasis model assessment (HOMA) มี Insulin resistance score ≥ 2.5
-ระดับ High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในเลือด > 2 มก.ต่อลิตร

จากเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยของ MAFLD จะเป็นการนำปัจจัยเสี่ยงหรือพยาธิกำเนิดของโรคมาอยู่ในเกณฑ์ในการวินิจฉัยอย่างเดียว ไม่ต้องวินิจฉัยโดยการตัดสาเหตุอื่นๆ ของตับคั่งไขมันออกไป รวมทั้งเพิ่มการตรวจว่ามีไขมันในตับได้ทั้งจากการตรวจทางพยาธิวิทยา ภาพทางรังสีวิทยา และการตรวจ Biomarker จากเลือด

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรค MAFLD และมีสาเหตุ

ที่ทำให้เกิดตับคั่งไขมันเช่นกัน โดย NAFLD สามารถแบ่งตามพยาธิวิทยาได้เป็น 2 กลุ่มเช่นกันคือ NAFL และ NASH จากเกณฑ์การวินิจฉัยสมาคมโรคตับแห่งยุโรปจะเห็นว่า มีการเน้นถึงพยาธิกำเนิดของโรคไว้คือ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งพบในผู้ป่วยโรคอ้วน เบาหวาน หรือมีภาวะ Metabolic syndrome แต่ก็ยังต้องตัดสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดตับคั่งไขมันเช่นกัน

Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease (MAFLD)

จากปัญหาของนิยามเดิมของ NAFLD จึงทำให้มีผู้เชี่ยวชาญหลายคนพยายามเสนอให้เปลี่ยนชื่อและนิยาม ให้สอดคล้องกับพยาธิกำเนิดของโรค และสามารถวินิจฉัยร่วมกับโรคตับอื่นๆ ได้ด้วย ดังนั้นในปี พ.ศ. 2563 จึงได้มีผู้เชี่ยวชาญเสนอให้เรียกชื่อใหม่ว่า Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease (MAFLD) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย (ตารางที่ 3)⁷

อื่นๆ ที่ทำให้เกิดตับคั่งไขมันได้ หรือมีโรคตับชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย ก็สามารถมีโรคตับสองโรคได้พร้อมกัน (dual etiology fatty liver disease หรือ concomitant MAFLD and other liver disease)⁷ โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้

-เข้าได้กับเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค MAFLD

ร่วมกับ

-มีโรคตับอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ตับแอลกอฮอล์

มากกว่า 3 drinks ต่อวันในผู้ชายหรือมากกว่า 2 drinks ต่อวันในผู้หญิงหรือ Binge drinking, การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ, โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis), โรคตับจากพันธุกรรม, ยา หรือโรคตับอื่นๆ

จากเกณฑ์การวินิจฉัยข้างต้น ทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็นปัญหาดังที่กล่าวข้างต้นไป เช่น Concomitant MAFLD with chronic hepatitis C infection หรือ Concomitant MAFLD with alcoholic liver disease ซึ่งถ้าใช้เกณฑ์การวินิจฉัยเดิมจะไม่สามารถวินิจฉัย NAFLD ได้ดังที่เคยกล่าวไป ซึ่งกลุ่มที่มีโรคตับร่วมตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่ตับจะอักเสบและมีพังผืดของตับมากขึ้น ทำให้แพทย์จะต้องให้ความสนใจในการดูแลรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น นอกจากนี้การวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์นี้อาจส่งผลให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญของโรคมากขึ้นและให้ความร่วมมือในการดูแลสุขภาพมากขึ้นด้วย

นอกจากนี้ยังมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคตับแข็งที่เกิดจาก MAFLD (MAFLD related cirrhosis)⁷ ในกรณีที่มีผู้ป่วยโรคตับแข็งไม่มีผลทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับโรคตับแข็งไขมัน จะสามารถวินิจฉัยได้โดย ผู้ป่วยตับแข็งราย

นั้น มีหลักฐานในอดีตหรือปัจจุบันของการมี Metabolic risk factors ที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยโรค MAFLD และร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

-มีหลักฐานของ MAFLD จากผลตรวจทางพยาธิวิทยาในอดีต

-มีหลักฐานของไขมันในตับจากภาพทางรังสีวิทยา

จากเกณฑ์ในการวินิจฉัยจะเห็นว่า สามารถนำข้อมูลของหลักฐานของการมีไขมันในตับจากภาพทางรังสีวิทยาหรือการมีหลักฐานของตับแข็งไขมันจากผลทางพยาธิวิทยาในอดีต มาประกอบกับการมี Metabolic risk factors ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ง่าย เพราะเป็นที่ทราบดีว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เกิดจากตับแข็งไขมันบางราย อาจตรวจไม่พบพยาธิสภาพที่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัย NASH ได้หรือที่เรียกว่า “Burn-out NASH” ซึ่งกลุ่มนี้มักจะถูกวินิจฉัยเป็นโรคตับแข็งไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis) การใช้เกณฑ์นี้จะช่วยลดการวินิจฉัยโรคโรคตับแข็งไม่ทราบสาเหตุลงได้

จากเกณฑ์ในการวินิจฉัยระหว่าง MAFLD และ NAFLD สามารถสรุปความแตกต่างได้ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงความแตกต่างของเกณฑ์การวินิจฉัย MAFLD และ NAFLD

เกณฑ์การวินิจฉัย	MAFLD	NAFLD
การตรวจพบไขมันในตับจากภาพทางรังสีวิทยา, ผลทางพยาธิวิทยา หรือผลคะแนนต่างๆ	ต้องการ	ต้องการ
ตัดกลุ่มผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์เกินค่าปกติ	ไม่ต้องการ	ต้องการ
ตัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคตับอื่นๆ รวมด้วย	ไม่ต้องการ	ต้องการ
ตัดกลุ่มโรคที่มีตับแข็งไขมันอื่นๆ เช่น ยา	ไม่ต้องการ	ต้องการ
การมีภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน, การมีโรคเบาหวาน, หรือมี metabolic risks ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป	ต้องการ	ไม่ต้องการ

ถึงแม้ว่าเกณฑ์การวินิจฉัยของทั้ง 2 คำ จะมีจุดแตกต่างกัน แต่ก็มีการศึกษาที่พบว่า มีผู้ป่วยในกลุ่มนี้สามารถเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยได้ทั้ง MAFLD และ NAFLD แต่ผู้ป่วยบางคนก็เข้าเกณฑ์ได้เพียงบางโรค จากการศึกษาของ Wong และคณะ¹² พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งไขมันจากการตรวจด้วย Proton-magnetic resonance spectroscopy จำนวน 277 ราย พบว่า ร้อยละ 89.2 เข้าได้กับเกณฑ์ของ MAFLD และ NAFLD ร้อยละ 5.8 เข้าได้กับเกณฑ์ของ MAFLD อย่างเดียว (ไม่เข้าเกณฑ์

ของ NAFLD) และร้อยละ 5.1 เข้าได้กับเกณฑ์ของ NAFLD อย่างเดียว (ไม่เข้าเกณฑ์ของ MAFLD) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lin และคณะศึกษา¹³ ในผู้ป่วยจำนวน 13,083 ราย พบการเข้าเกณฑ์ของ MAFLD และ NAFLD ร้อยละ 80 เข้าได้กับเกณฑ์ของ MAFLD อย่างเดียวย่อยละ 7.8 และเข้าได้กับเกณฑ์ของ NAFLD อย่างเดียวย่อยละ 14.2 ตามลำดับ โดยในกลุ่มที่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยของ NAFLD อย่างเดียวมักเป็นผู้ป่วยที่ไม่มี Metabolic risk ชัดเจน เช่น ไม่มีภาวะน้ำหนักเกิน

ส่วนกลุ่มที่เข้าได้กับเกณฑ์ MAFLD อย่างเดียว มักจะมีโรคตับอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น แอลกอฮอล์ ซึ่งกลุ่มนี้เมื่อตรวจเพิ่มเติมมักจะมีระดับของพังผืดตับที่สูงกว่า นอกจากนี้กลุ่มที่เข้าได้กับเกณฑ์ MAFLD อย่างเดียวยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) มากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เข้าได้กับเกณฑ์ NAFLD อย่างเดียวโดยข้อมูลจากประเทศเกาหลีใต้¹⁴ พบว่า มี Multivariable-adjusted hazard ratio เท่ากับ 1.43 (95%CI 1.41-1.45) ในกลุ่มที่เข้าเกณฑ์ MAFLD อย่างเดียว และเท่ากับ 1.09 (95%CI 1.03-1.15) ในกลุ่มที่เข้าเกณฑ์ NAFLD อย่างเดียว ส่วนในกลุ่มที่เข้าเกณฑ์ทั้ง MAFLD และ NAFLD มีค่าเท่ากับ 1.56 (95%CI 1.54-1.58)

ปัจจุบันคำว่า Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease เริ่มเป็นที่ใช้และยอมรับในวงกว้างมากขึ้น ยกตัวอย่างคือ แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาโรคตับคั่งไขมันของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยและแปซิฟิกปี พ.ศ. 2563¹⁵ ได้ใช้คำว่า MAFLD แทนคำว่า NAFLD แล้ว และใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยเช่นเดียวกันกับที่แสดงไว้ทางด้านบน แต่อย่างไรก็ตามยังมีผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่ม¹⁶ ยังไม่เห็นด้วยที่จะเปลี่ยนชื่อจาก NAFLD เป็น MAFLD โดยให้เหตุผลคือ คำว่า NASH ยังมีที่ใช้อยู่คือเป็นเป้าหมายของการรักษาเพื่อการพัฒนาที่ใช้ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันที่จะได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาหรือของทวีปยุโรป ยานชนิดนั้นจะต้องทำให้ การอักเสบของตับหายไปและไม่ทำให้ระดับของพังผืดของตับแย่ลง (NASH resolution without worsening fibrosis) และข้อบ่งชี้ในการใช้ยาในการรักษาโรคตับคั่งไขมันทั้งวิตามินอีและยา Pioglitazone ตามแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561⁴ ก็ยังให้ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิวิทยาพิสูจน์ว่าเป็น NASH (Biopsy-proven NASH) นอกจากนี้ยังเห็นว่า NASH ก็ยังเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญของการดำเนินของโรคและผลทางคลินิก รวมทั้งกลไกพยาธิกำเนิดของโรคตับคั่งไขมันยังมีความหลากหลายและยังศึกษาได้ไม่ครบถ้วน การเรียกชื่อรวมๆ อาจไม่สื่อถึงความหลากหลายของโรคได้ รวมทั้งมีการศึกษาที่แสดงว่าผู้ป่วยที่มีตับคั่งไขมันรุนแรง

(severe hepatic steatosis) แต่ยังไม่เข้าเกณฑ์ MAFLD ก็พบว่า มีการอักเสบและพังผืดของตับได้เช่นกันกับกลุ่มที่เข้าเกณฑ์ MAFLD¹⁷ นอกจากนี้กลุ่ม NAFLD ก็ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) อยู่ดี แม้จะน้อยกว่ากลุ่ม MAFLD ก็ตาม¹⁴ จากข้อมูลเหล่านี้ทำให้ต้องระมัดระวังว่าถ้ายึดตามเกณฑ์การวินิจฉัย MAFLD อย่างเดียวในการวินิจฉัยผู้ป่วย อาจส่งผลให้ผู้ป่วยบางรายที่ไม่เข้าเกณฑ์ MAFLD ไม่ได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสม

ผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า ในปัจจุบันชื่อทั้งสองสามารถใช้แทนกันได้ขึ้นอยู่กับบริบทและสถานการณ์ทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ Metabolic syndrome ชัดเจน มีเบาหวาน อ้วน ก็ควรใช้ MAFLD ได้เลย เพราะสื่อถึงโรคที่ทำให้เกิดโรคตับคั่งไขมันขึ้นมา หรือถ้ามีโรคตับร่วมอื่นๆ อีก เช่น ไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งพบได้บ่อยในคนไทย การใช้ชื่อยาของ MAFLD จะดีกว่า NAFLD แต่ถ้าในการดูแลผู้ป่วยช่วงแรก ยังไม่มีข้อมูลของ Metabolic risk หรือตรวจแล้วไม่พบชัดเจน หรือไม่มีประวัติแอลกอฮอล์และสาเหตุอื่นๆ ของโรคตับคั่งไขมันร่วมด้วยชัดเจน ก็สามารถใช้ NAFLD ได้ และถ้ามีผลทางพยาธิวิทยาของตับเข้าได้กับ NASH ก็สามารถใช้วินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็น NASH ได้เลย

สรุป

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่พบมากขึ้นในเวชปฏิบัติยุคปัจจุบัน ดังนั้นแพทย์ควรมีความรู้ความเข้าใจถึงข้อดีและข้อจำกัดของการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ โดยใช้แต่ละเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง NAFLD และ MAFLD เพื่อนำไปใช้ในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17:748-755.e3.
2. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic

- fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:389-98.
3. Teeratorn N, Piyachaturawat P, Thanapirom K, Chaiteerakij R, Sonsiri K, Komolmit P, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in community setting: A cohort study using controlled attenuation parameter-transient elastography. *JGH Open* 2019;4:245-50.
 4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
 5. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int* 2020;40:1254-61.
 6. Wong VW, Kanwal F. On the proposed definition of metabolic-associated fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:865-70.
 7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
 8. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:366-74.
 9. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-54.
 10. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-65.
 11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
 12. Wong VW, Wong GL, Woo J, Abrigo JM, Chan CK, Shu SS et al. Impact of the new definition of metabolic associated fatty liver disease on the epidemiology of the disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2161-71.
 13. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, Wu Y, Wang X, Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int* 2020;40:2082-9.
 14. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk : a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2138-47.
 15. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020;14:889-919.
 16. Ratzl V, Rinella M, Beuers U, Loomba R, Anstee QM, Harrison S, et al. The times they are a-changin' (for NAFLD as well). *J Hepatol* 2020;73:1307-9.
 17. Huang J, Kumar R, Wang M, Zhu Y, Lin S. MAFLD criteria overlooks a number of patients with severe steatosis: Is it clinically relevant?. *J Hepatol* 2020;73:1265-7.