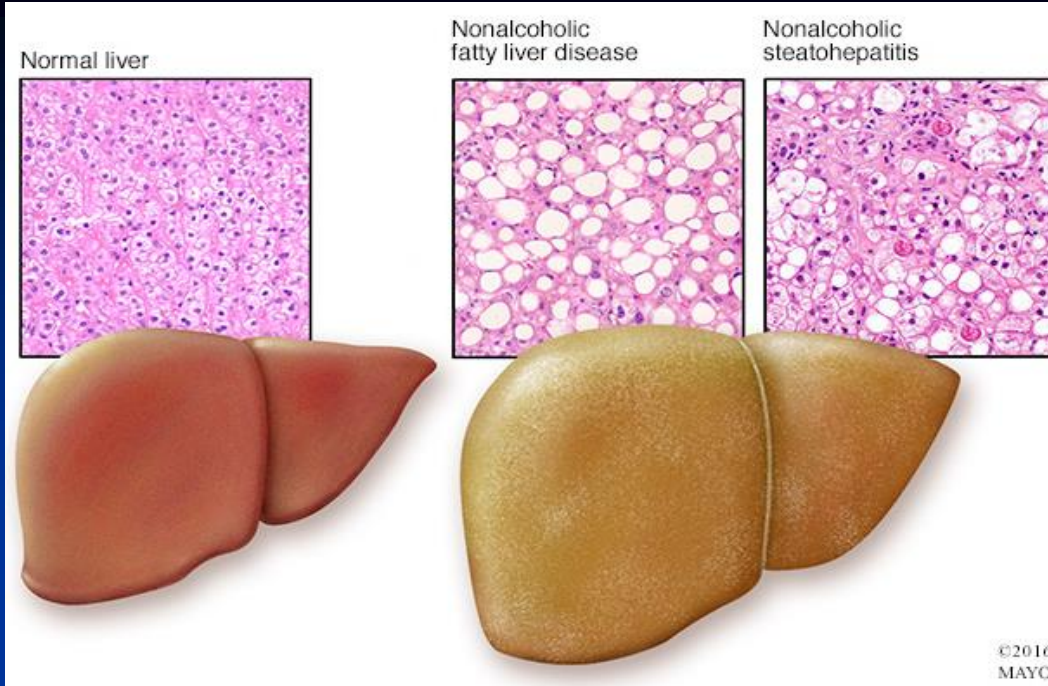


CẬP NHẬT BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



PGS.TS.BS BÙI HỮU HOÀNG
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM



Định nghĩa

Mỡ tích tụ trong TB gan
> 5% trọng lượng gan

Non-alcoholic Fatty Liver Disease (**NAFLD**) bao gồm:

1. Gan nhiễm mỡ đơn thuần: mỡ tích tụ trong gan nhưng không gây viêm-hoại tử, không xơ hóa, và không triệu chứng
2. Viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu (**NASH**: Nonalcoholic steatohepatitis): có viêm-hoại tử ở gan do mỡ tích tụ
3. Xơ gan: 10-20% BN NASH

Các yếu tố nguy cơ của NAFLD



Béo phì

Rối loạn
lipid máu

Đái tháo
đường típ 2

NAFLD

Hội chứng
Chuyển hóa

Các yếu tố liên quan:

Suy giáp

Ngưng thở lúc ngủ

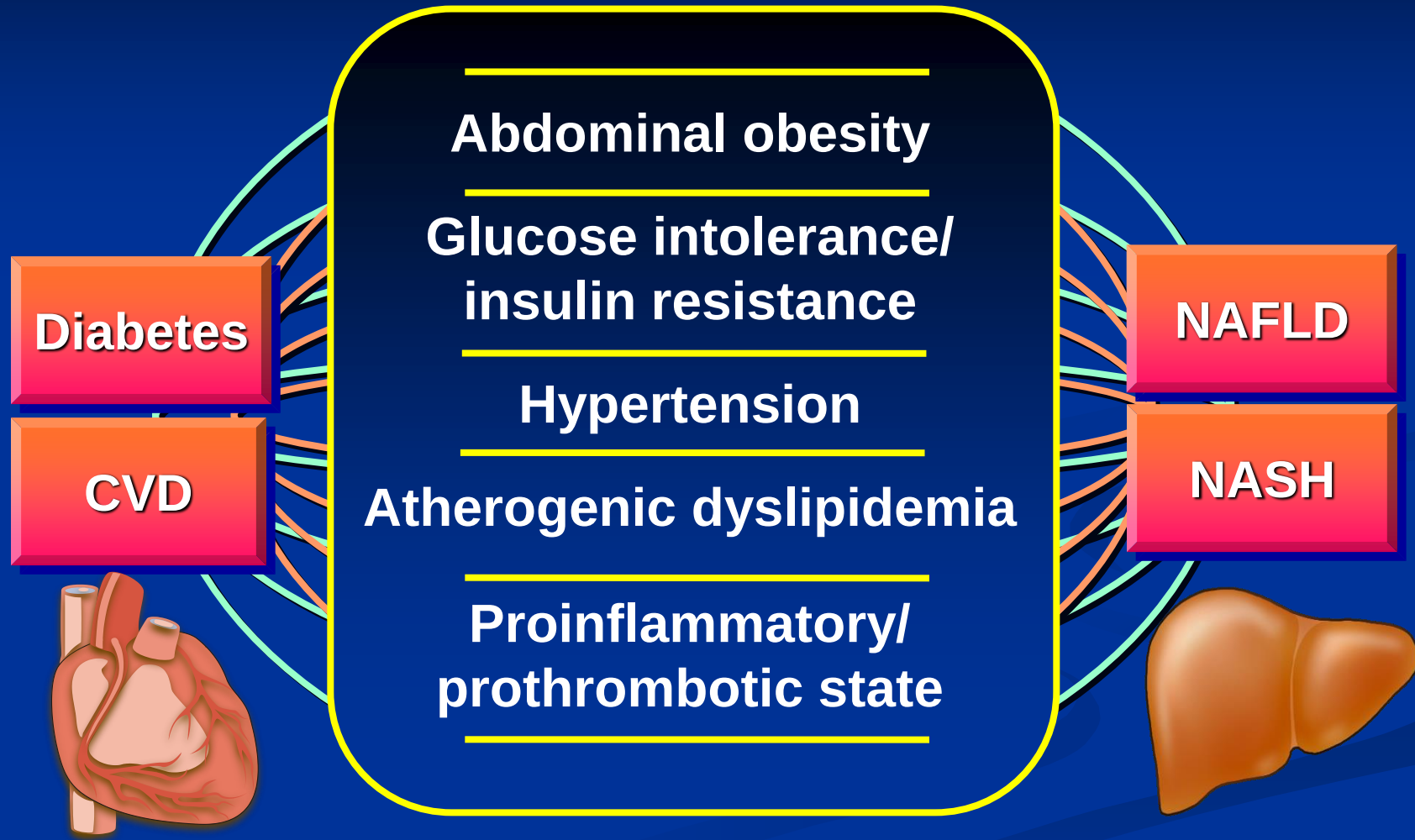
Suy tuyến yên

Buồng trứng đa nang

Lonardo A, et al. *J Hepatol* 2006; 44: 1196-1207

McCullough A et al. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-262

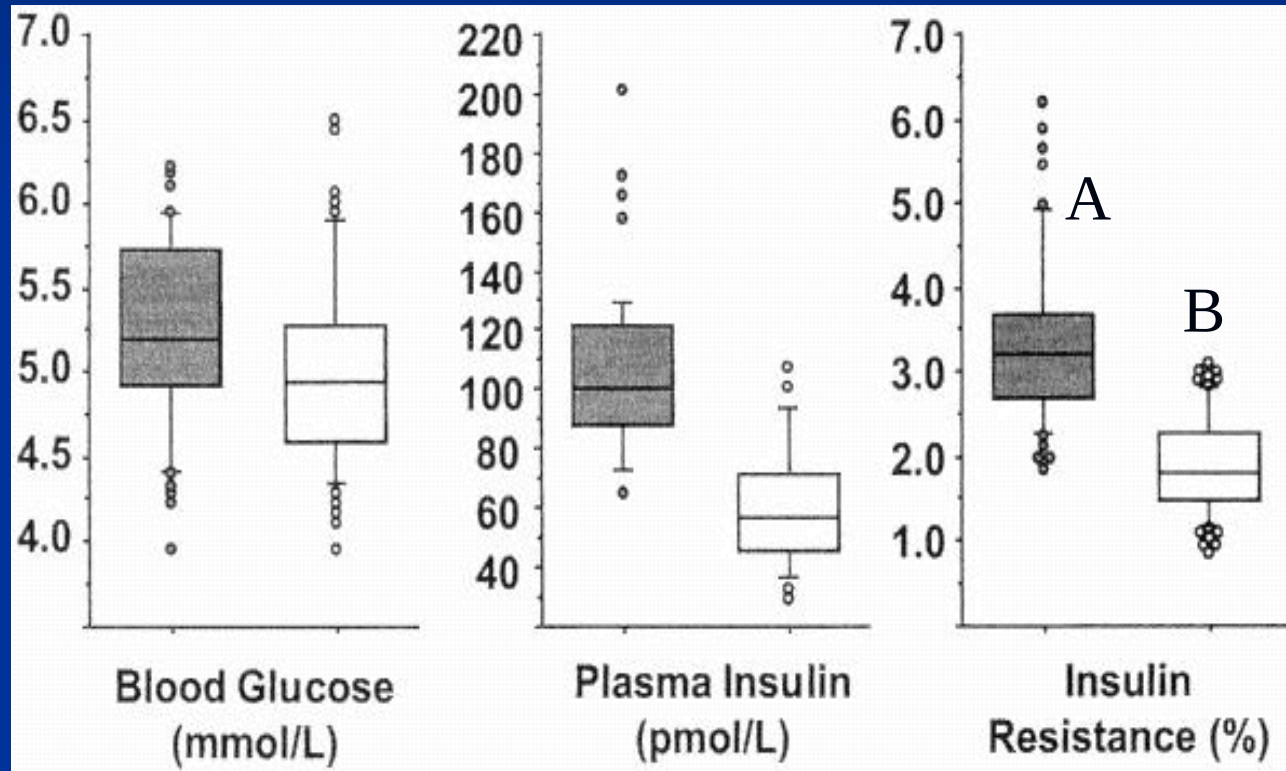
Hội chứng chuyển hóa và biểu hiện ở gan



“Foie gras”: món ăn truyền thống của dân Tây



Đề kháng Insulin trong NASH

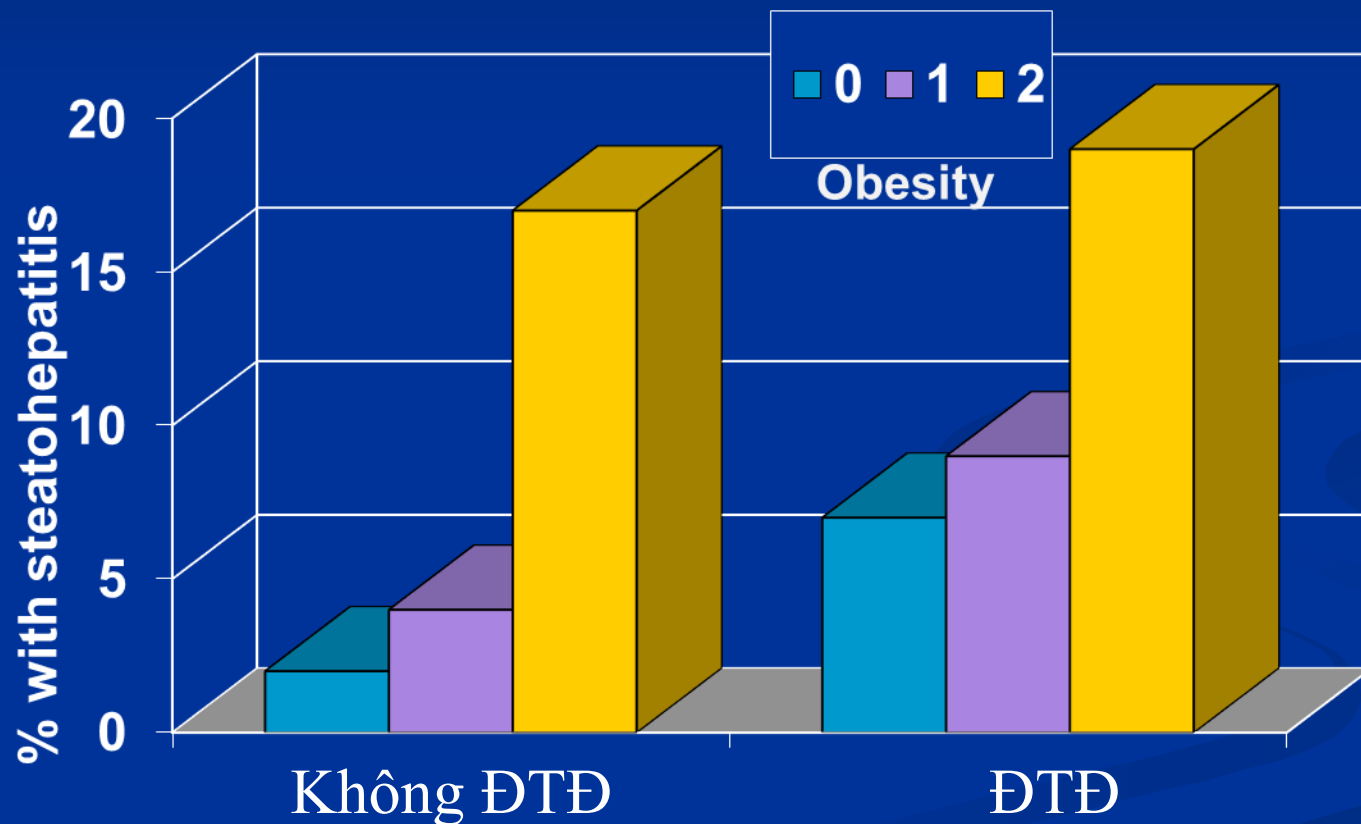


A=NASH
B=Control

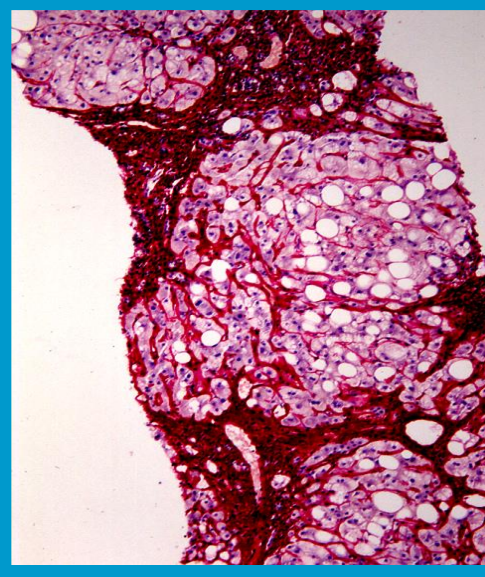
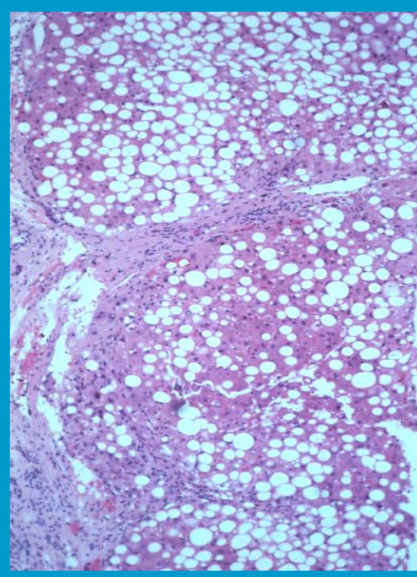
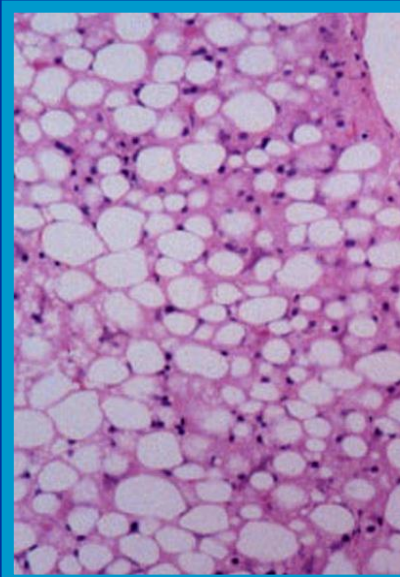
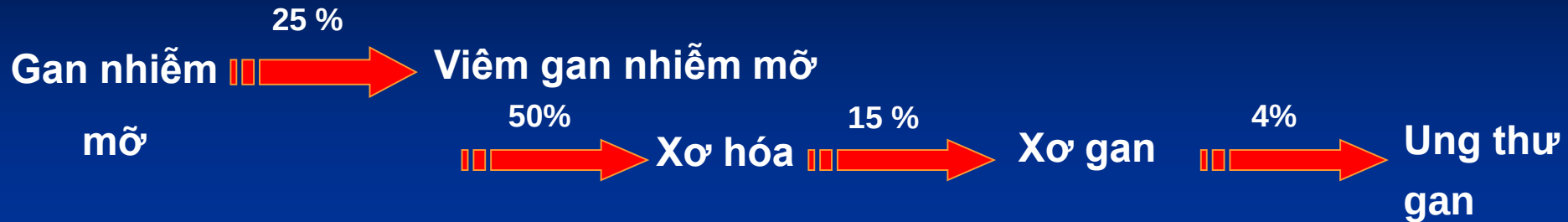
Dịch tễ học

- Tỷ lệ mắc NAFLD ở bệnh nhân ĐTĐ T2 **cao hơn gấp đôi** so với dân số chung
- Tỷ lệ mắc NAFLD ở bệnh nhân ĐTĐ T2 là 55.5%.
- Tỷ lệ mắc NASH ở bệnh nhân ĐTĐ T2 là 37.3%.
- Ở bệnh nhân mắc NAFLD và ĐTĐ T2, khi sinh thiết gan có đến 17% đã bị xơ hoá.

ĐTĐ títp 2 có mối tương quan với NASH trên BN béo phì



Diễn tiến của NASH



Tử vong: ~ 3%

Yếu tố nguy cơ: tuổi, đái tháo đường, BMI

Chẩn đoán Gan nhiễm mỡ trên BN đái tháo đường týp 2

- Không có triệu chứng lâm sàng hoặc triệu chứng không đặc hiệu (mệt mỏi, suy nhược, khó chịu, đau tức hạ sườn phải...)
- Tìm sự hiện diện **hội chứng chuyển hóa trên BN đái tháo đường**
- Xác định GNM là do rượu hay NAFLD?:
 - ❖ Uống < 10-20g/ ngày, không liên tục (NASH)
 - ❖ ALT >> AST (nếu do rượu: AST/ ALT > 2)
- Loại trừ các nguyên nhân khác làm tăng men gan (viêm gan virus, viêm gan tự miễn, bệnh rối loạn chuyển hoá)

Xét nghiệm cận lâm sàng

- Có thể tăng men gan (ALT > AST)
- **Tăng GGT** có thể là dấu hiệu bất thường duy nhất
- Tăng đường huyết và rối loạn lipid máu (tăng TG, giảm HDL-C, tăng LDL-C)
- Có thể tăng ferritine, dấu ấn viêm gan virus (-), kháng thể tự miễn (-)
- **Siêu âm gan**
- CT scanner, MRI: đặc hiệu nhưng đắt
- **Sinh thiết gan** → hiện không hẳn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, STG không thể phân biệt NAFLD và GNM do rượu.
- Fibroscan/ ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse: đo độ đàn hồi gan

Hình ảnh Siêu âm trong Gan nhiễm mỡ



MỨC ĐỘ NHIỄM MỠ

■ Siêu âm

- Se 60–94%, Sp 66–97% [1]
- Không phát hiện nhiễm mỡ <10%, chỉ phát hiện 55% BN nhiễm mỡ 10–19% và 72% BN nhiễm mỡ 20–29% [2]

CT scan

- Tương tự SA
- Hơn SA trong phát hiện nhiễm mỡ khu trú

MRI

- Phát hiện nhiễm mỡ từ 3% [3]
- **MRS: tiêu chuẩn vàng mới**

1. Mariana V, et al. Journal of Hepatology 2013 vol. 58j1007–1019

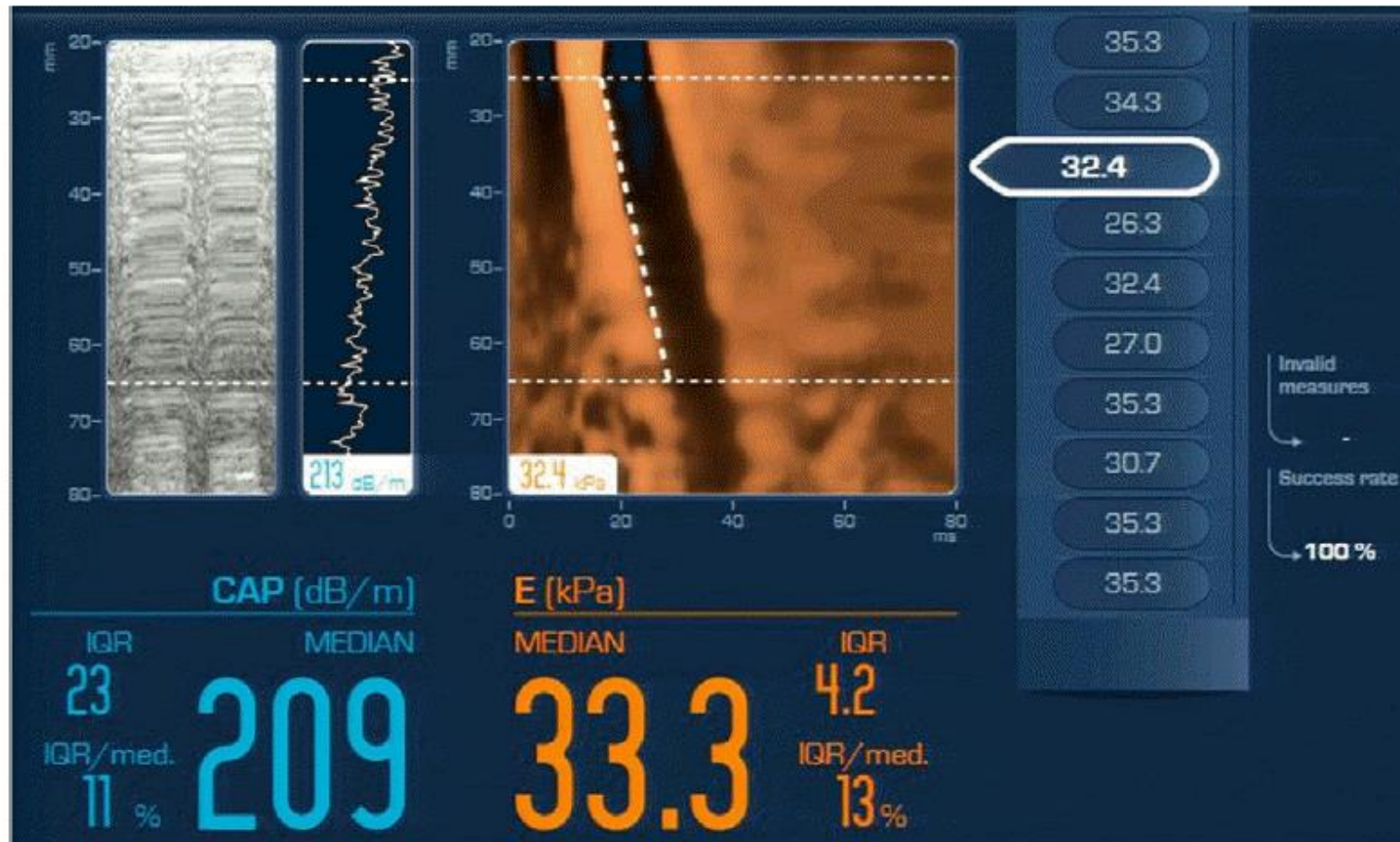
2. Ryan CK, et al. Liver Transpl 2002;8:1114–1122

3. Fishbein M, et al. J Clin Gastroenterol 2005;39:619–625

4. de Ledinghen V, et al. Liver Int 2012;32:911–918.

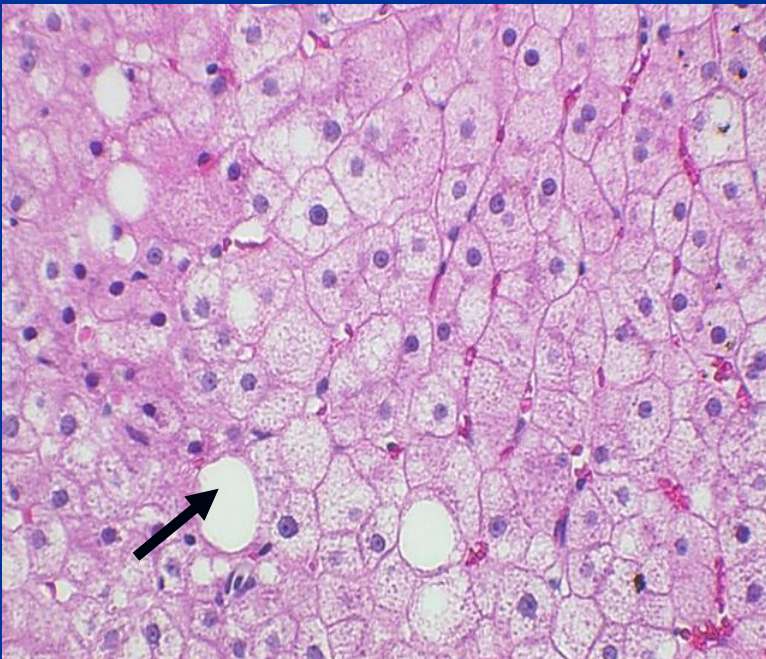
MỨC ĐỘ NHIỄM MỠ (tt)

Fibroscan CAP

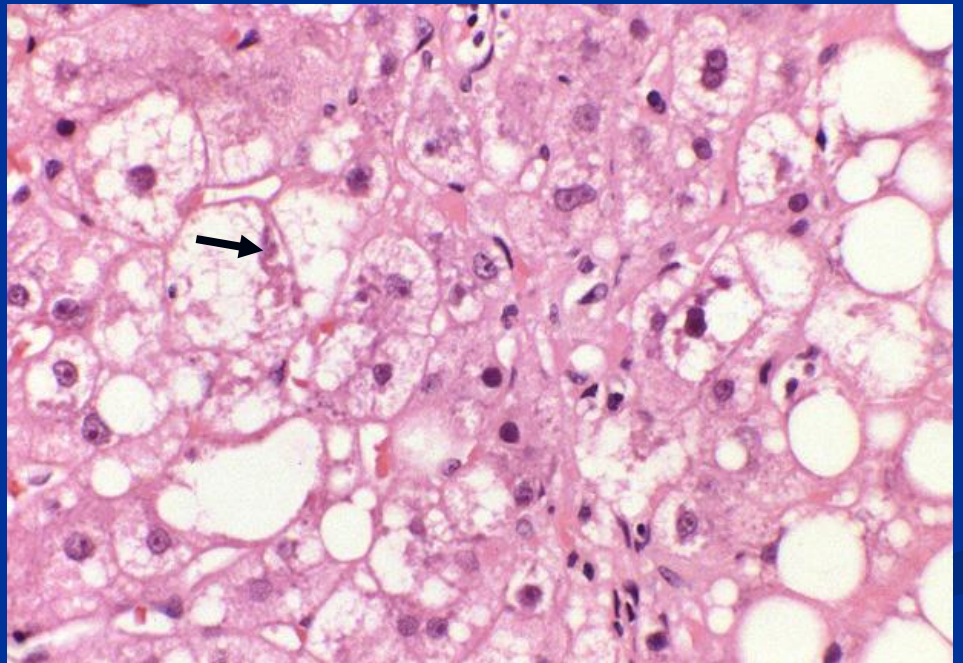


Mô bệnh học của NAFLD

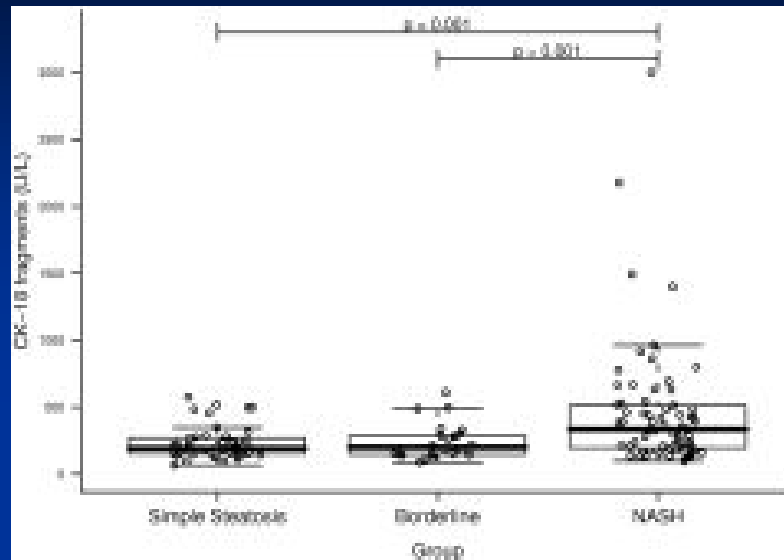
Gan nhiễm mỡ hạt to



Viêm gan thoái hóa mỡ (NASH)



CK-18 Fragments



For every 50 U/L increase in plasma CK-18, the likelihood of having NASH increased 30%

K-18 level (U/L)	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)
246	75 (64-83)	81 (61-93)
279	71 (60-80)	85 (65-96)
281	67 (57-77)	89 (70-98)
287	65 (54-75)	92 (75-99)

Cơ chế bệnh sinh của NASH

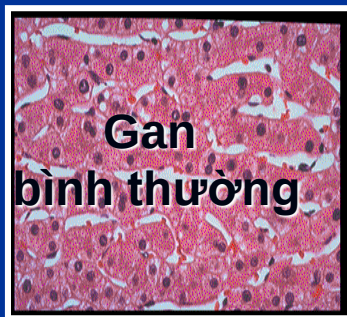
Multi-hit Hypothesis

Hội chứng chuyển hóa

Đái tháo đường
đường tít 2

Đề kháng
Insulin

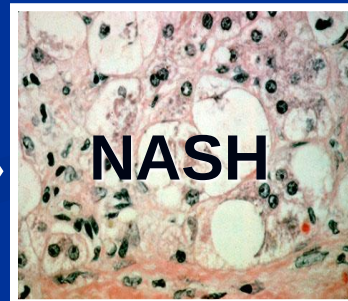
- Cytokines
- Adipokines
- Oxidative stress
- Apoptotic pathways
- Khác



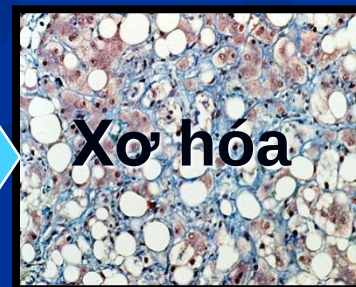
1st
hit



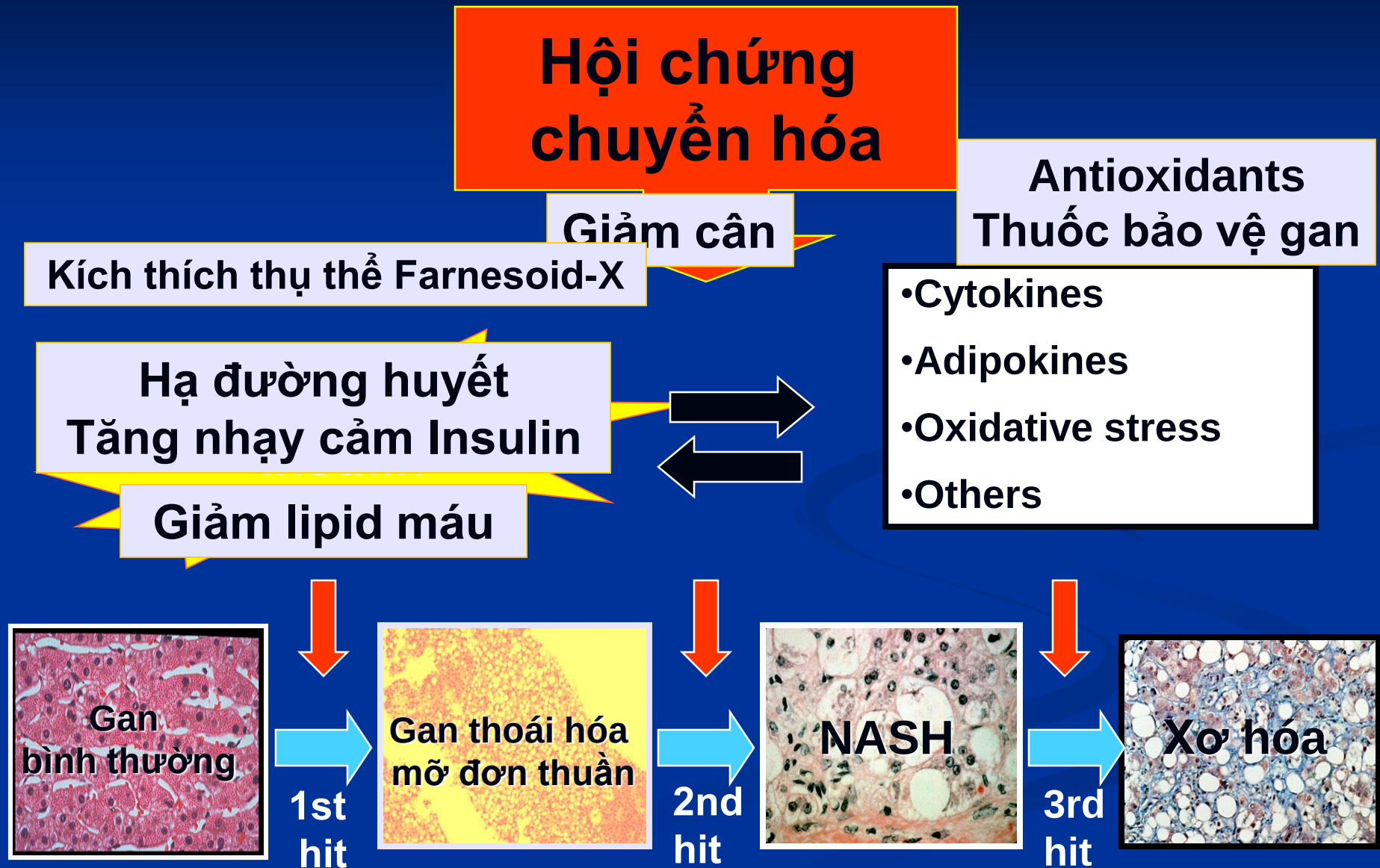
2nd
hit



3rd
hit



Điều trị Gan nhiễm mỡ trên BN đái tháo đường týp2



Thay đổi lối sống

- Giảm cân từ từ bằng cách giảm calo, có/hoặc không có vận động thể lực giúp cải thiện men gan, mỡ ở gan, mức viêm gan và mức xơ hoá
- Giảm cân > 5% làm giảm được mỡ ở gan
- Giảm cân $\geq$ 10% cải thiện tình trạng viêm gan và làm giảm ít nhất một mức xơ hoá
- Chế độ ăn giàu chất béo không bão hoà giúp làm giảm mỡ ở gan mặc dù không giảm cân.
- Thực phẩm “nhiều đường” liên quan mật thiết với NAFLD. Chế độ ăn giàu đường sucrose làm tăng tổng hợp triglycerides tại gan
- Uống café làm giảm nguy cơ H/C chuyển hoá. 1 nghiên cứu hồi cứu cho thấy người uống 2-3 ly café/ngày giảm 38% nguy cơ về ung thư gan so với người không uống.

Thay đổi lối sống

- Ít vận động có thể dẫn đến hội chứng chuyển hoá, béo phì và ĐTĐ T2.
- Vận động thể lực không giảm cân (2-3 buổi/tuần, mỗi buổi 30-60 phút trong suốt 6-12 tuần) giúp giảm mỡ ở gan

Các nhóm thuốc trong điều trị NAFLD

- Thuốc giảm lipid (statins, fibrates...)
- Thuốc chống béo phì (orlistat)
- Antioxidants
 - **Vitamin E**/Vitamin C
 - Betaine
 - Lecithin
 - **Silymarin**
 - **Phosphatidylcholine**
- **Điều trị kháng insulin**
- Chất đồng vận PPRA
- Anti-TNF agents (Pentoxifylline)
- ACE inhibitors/ARBs
- Caspase inhibitors
- **Bile Acid- Ursodeoxycholic acid (UDCA)**
- Probiotics

Điều trị: Thuốc tăng nhạy cảm insulin

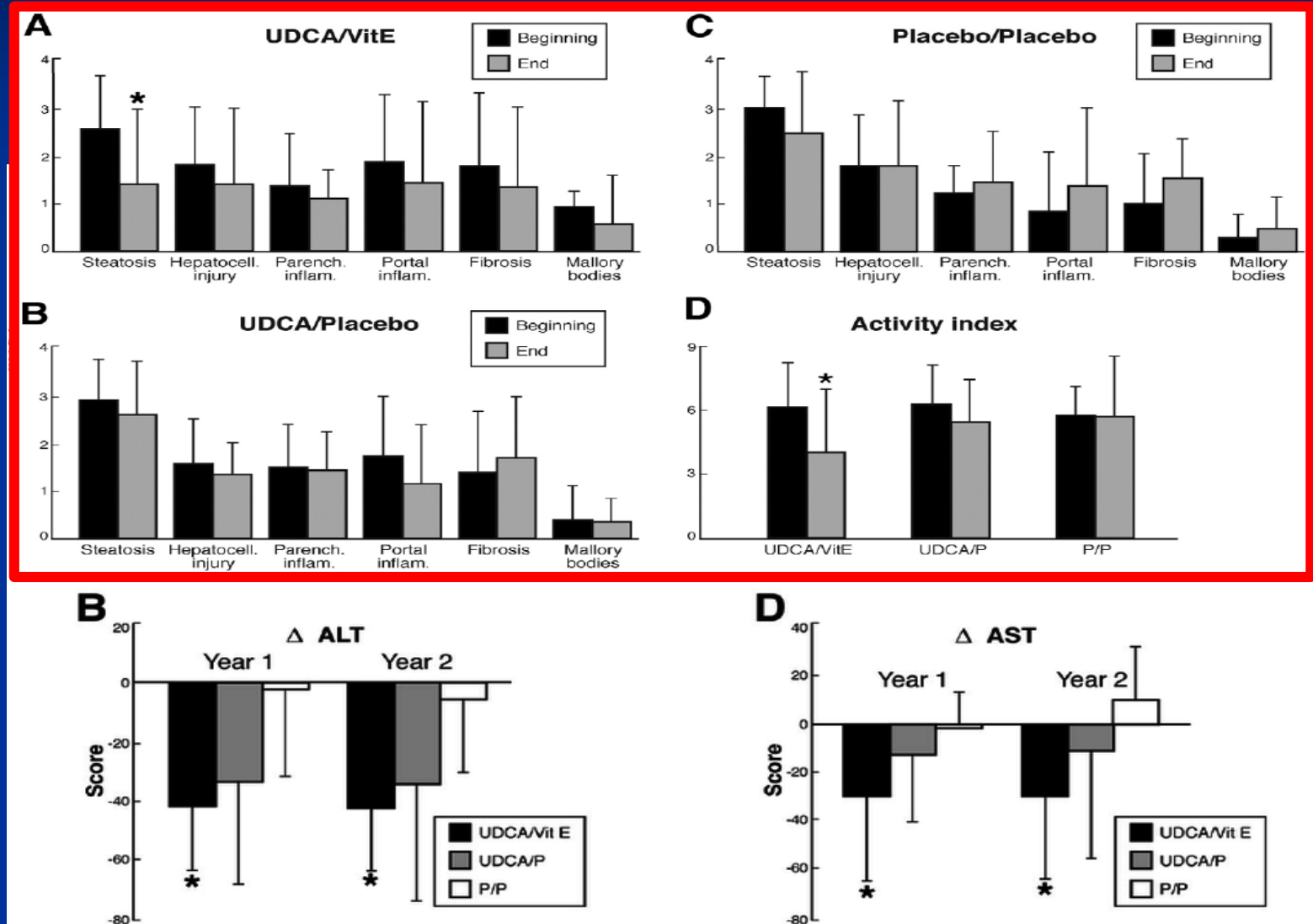
Study	N	Drug	Duration (months)	Design	ALT	Histology
Caldwell	10	Troglitazone	3-6	Open label	+	+
Acosta	8	Pioglitazone	2-12	Open label	+	N/A
Shadid	5	Pioglitazone	4.5	Open label	+	N/A
Sanyal	21	Pioglitazone + Vit E	6	RCT	+	+
Promrat	18	Pioglitazone	12	Open label	+	+
Tetri	30	Rosiglitazone	12	Open label	+	+
Belfort	55	Pioglitazone ± Diet	6	RCT	+	+
Marchesini	14	Metformin	4	Open label	+	N/A
Nair	15	Metformin	12	Open label	+	N/A
Bugianesi	55	Metformin	6	RCT	+	+
Uygun	17	Metformin	6	RCT	+	-
Duseja	7	Metformin	6	Open label	+	N/A
Schwimmer	10	Metformin	6	Open label	+	N/A

Các thuốc bảo vệ gan

- Antioxidants: Vitamin E (α -tocopherol) ở liều 800 IU/ngày có cải thiện tình trạng mô học của gan ở BN NASH không bị ĐTĐ → Thuốc được lựa chọn điều trị (Strength – 1, Quality – B)

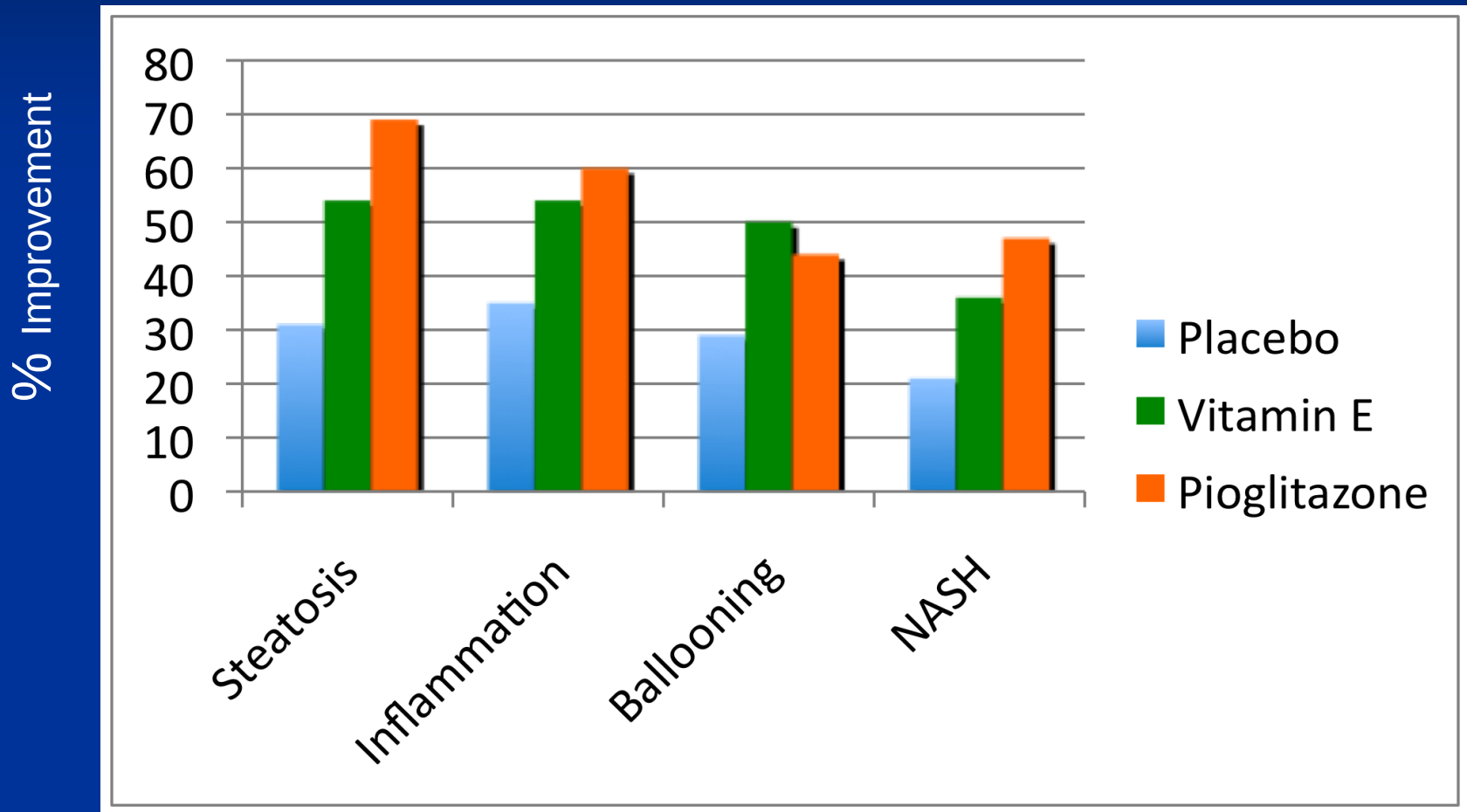
Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)

UDCA/ Vit.E giúp giảm AST/ALT và cải thiện hoạt tính viêm trên mô học ở BN NASH khi so sánh với UDCA/Plb và Plb/Plb sau 2 năm điều trị



Pioglitazone và Vitamin E

PIVENS Trial



Các thuốc bảo vệ gan

Silymarin (Milk Thistle)



- Dẫn chất của milk thistle được sử dụng từ lâu như là chất bảo vệ gan. Silymarin với hoạt chất chính là silybin, có hoạt tính chống oxyt hóa và kháng viêm (*Schrieber et al 2008, Feher et al 2008*)
- Việc kết hợp silymarin với vitamin E và phospholipids (phosphatidylcholine) → có hoạt tính chống oxyt hóa mạnh (*Loguercio et al 2007*) , hạn chế sự giảm glutathione nội sinh và giảm tổn thương ty thể trên thực nghiệm (*Serviddio et al 2010*)

The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease

A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials

Sheng Zhong, MD, PhD^{a,b,c}, Yuxiang Fan, MM^{b,c}, Qi Yan, MBBS^d, Xingyu Fan, MM^b, Bo Wu, MM^b, Yujuan Han, MM^b, Ying Zhang, MM^b, Yong Chen, PhD^a, Huimao Zhang, MD, PhD^{e,*}, Junqi Niu, MD, PhD^c

Abstract

Background: Silymarin (SIL) is an active extraction of the silybum marianum, milk thistle, which is an ancient medicinal plant for treatment of various liver diseases for centuries. This study is to assess the therapeutic effect of SIL in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease through meta-analysis.

Methods: Published randomized controlled trials (RCTs) were included from electronic databases (PubMed, Embase, Cochrane library, Web of Science, and so forth). Cochrane handbook was applied to evaluate the methodological quality. All statistical analyses were directed by Revman 5.3 software, and statistical significance was defined as $P < .05$.

Results: Eight RCTs involved 587 patients were included in this study. The results showed that SIL reduced the AST and ALT levels more significantly than the control group (AST UI/L: MD = -6.57 ; 95% CI, -10.03 to -3.12 ; $P = .0002$; ALT UI/L: MD = -9.16 ; 95% CI, -16.24 to -2.08 ; $P = .01$). Compared with other interventions, there were significant differences decreasing AST and ALT levels when SIL was used alone (AST UI/L: MD = -5.44 ; 95% CI, -8.80 to -2.08 ; $P = .002$; ALT UI/L: MD = -5.08 ; 95% CI, -7.85 to -2.32 ; $P = .0003$).

Conclusion: SIL has positive efficacy to reduce transaminases levels in NAFLD patients. SIL can be an encouraging and considerable phytotherapy for NAFLD patients.

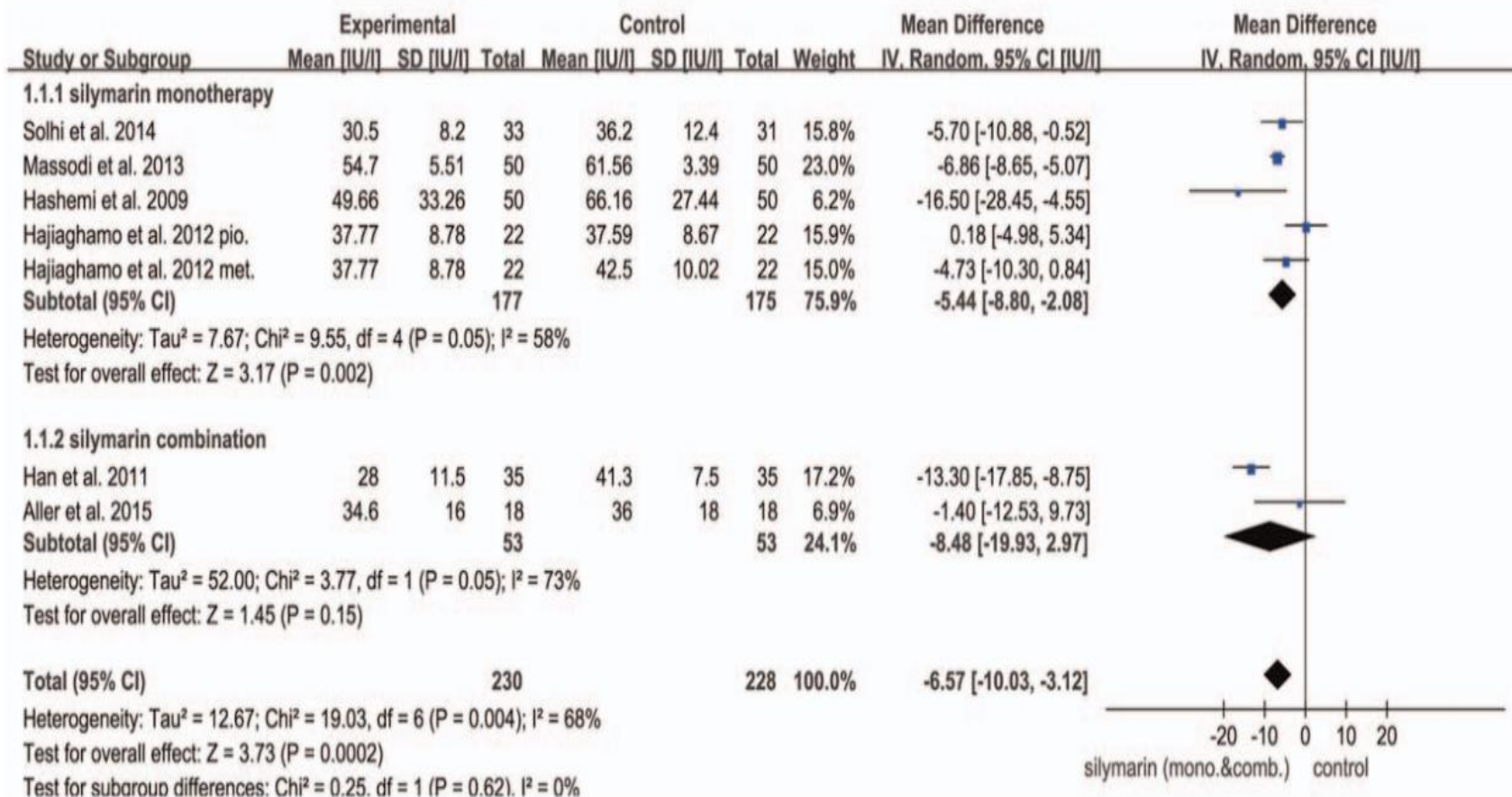


Figure 2. Forest plot of the AST in the meta-analysis and subgroup analysis. There was a significant difference between the 2 arms (AST UI/L: MD = -6.57; 95% CI, -10.03 to -3.12; $P = .002$).

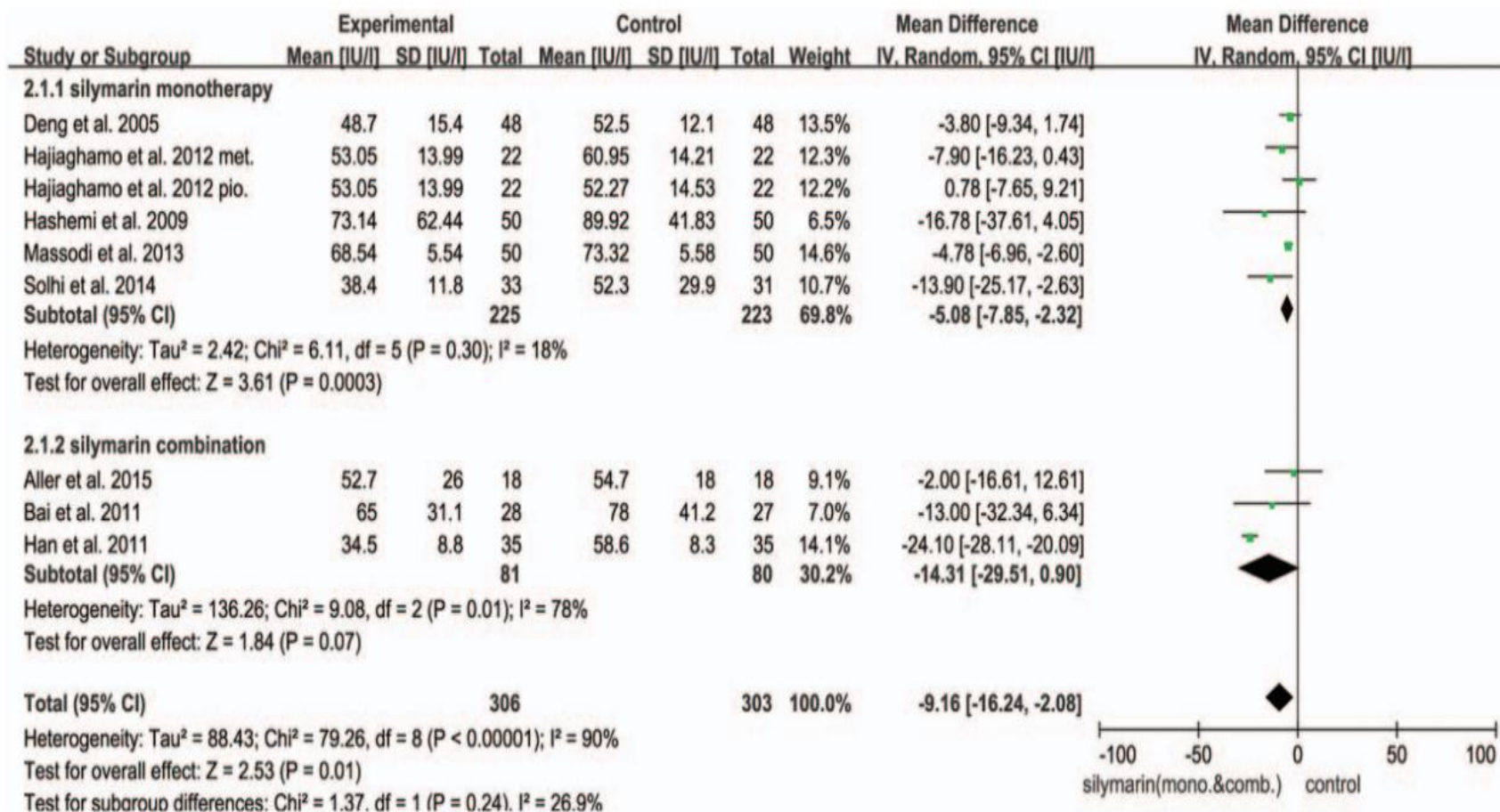


Figure 3. Forest plot of the ALT in the meta-analysis and subgroup analysis. There was a significant difference between the 2 arms (ALT UI/L: MD = -9.16; 95% CI, -16.24 to -2.08; $P = .01$).

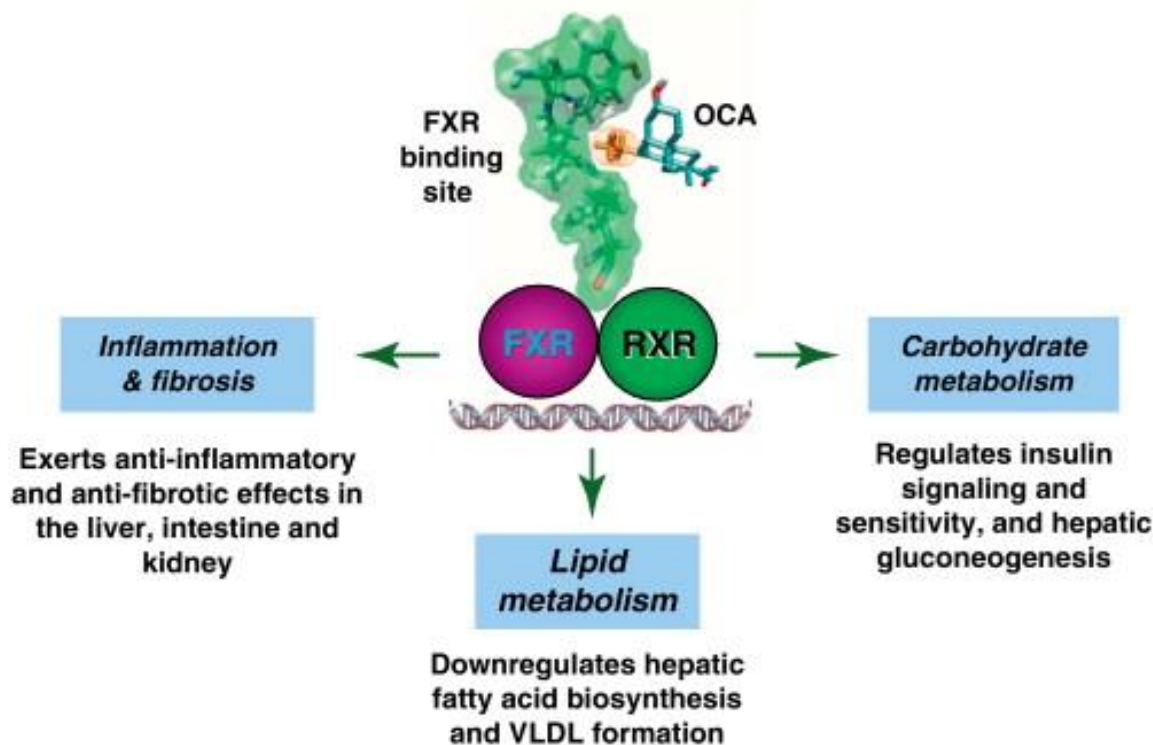
Các thuốc bảo vệ gan:

Phosphatidylcholine

- Phospholipids (PL) là thành phần chính của màng tế bào động vật. Một trong những PL quan trọng nhất ở người là *phosphatidylcholine*
- Nồng độ cao của *phosphatidylcholine* trong màng tế bào sẽ giúp đảm bảo tính toàn vẹn của màng dưới tác động của các chất oxy hóa và hạn chế quá trình viêm thoái hóa mỡ ở gan (*Li et al 2006*)
- *Polyenylphosphatidylcholine* có nguồn gốc từ đậu nành có thể làm giảm hiện tượng xơ hóa gan ở BN NASH (*Ma et al 1996*)

Obeticholic acid

- Semi-synthetic bile acid derivative
- Farnesoid-X Receptor (FXR) agonist



Drug Discovery Today

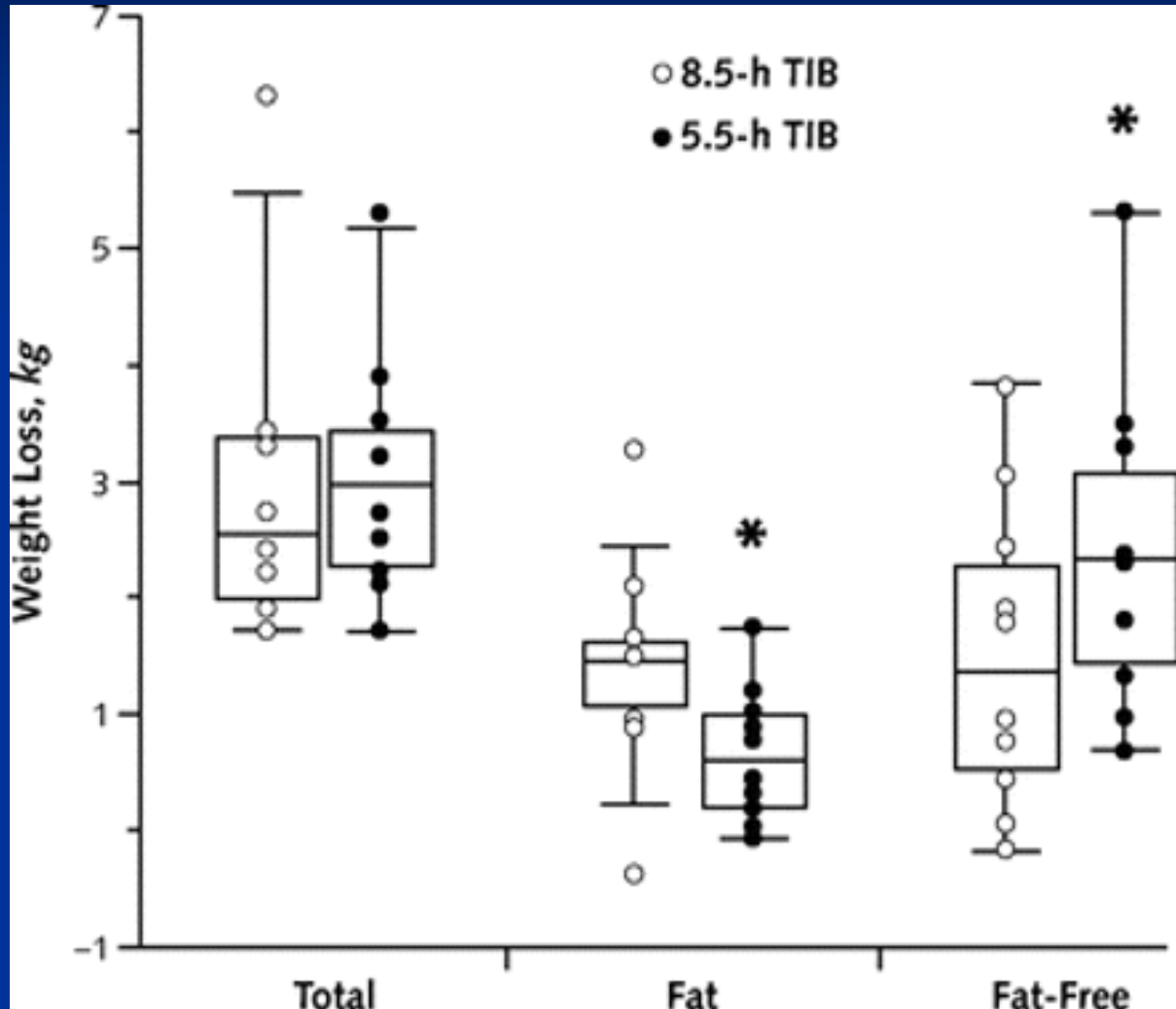
Giấc ngủ

10 overweight adults
assigned to sleep 8.5
vs 5.5 hours each
night for 14 days

Moderate caloric
restriction

Lost same amount of
weight (~6.6 pounds)

Sleep curtailment
decreased proportion
of weight lost as fat by
55% and increased
loss of fat-free mass
by 60%



Kết luận

- Tỷ lệ NAFLD ngày càng gia tăng, các bệnh nhân ĐTĐ T2 có tỷ lệ mắc NAFLD cao hơn so với dân số chung
- Rối loạn chuyển hóa ở gan là nguyên nhân dẫn đến NAFLD, liên quan đến đề kháng insuline
- Thay đổi lối sống và vận động thể lực là yếu tố then chốt trong điều trị NAFLD
- Tác động vào cơ chế đề kháng insulin giúp cải thiện NAFLD ở BN ĐTĐ T2
- Các thuốc bảo vệ gan, chống oxy hóa có vai trò nhất định khi có viêm gan thoái hóa mỡ

Hãy chăm sóc lá gan của bạn

