

TIẾP CẬN BN GAN NHIỄM MỠ TRONG THỰC HÀNH YHGD

TS. BSCK 2. Trần Thị Khánh Tường
ĐHYK Phạm Ngọc Thạch



NỘI DUNG

1. Nhắc lại

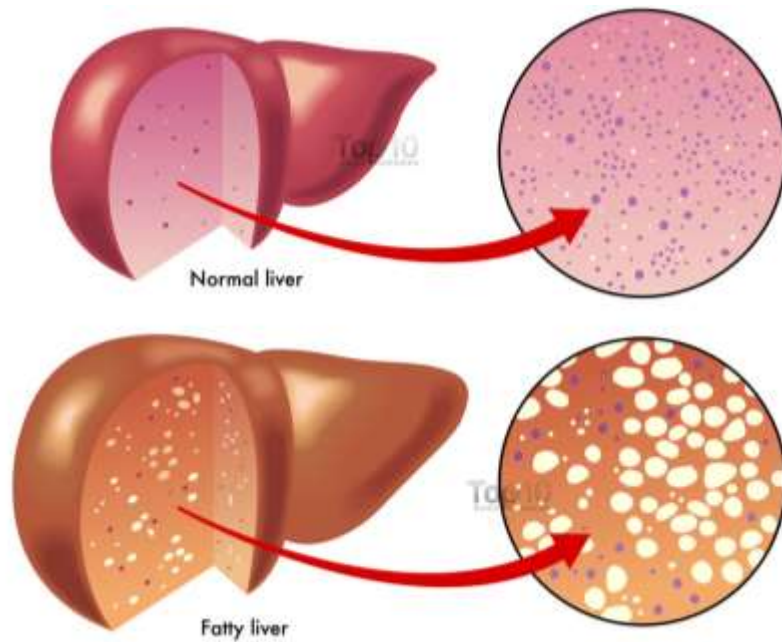
- Định nghĩa và NN gan nhiễm mỡ
- Dịch tễ học NAFLD
- Diễn tiến NAFLD
- YTNC

2. Tiếp cận gan nhiễm mỡ

- Nguyên nhân và mức độ nhiễm mỡ
- Có viêm gan không?
- Giai đoạn xơ hoá gan ?

3. Điều trị NAFLD

ĐỊNH NGHĨA VÀ NGUYÊN NHÂN



NGUYÊN NHÂN

1. RƯỢU
2. THUỐC
3. VIRUS: HCV
4. NAFLD...

Nhiễm mỡ > 5% tế bào gan

NAFLD

The Spectrum of NAFLD

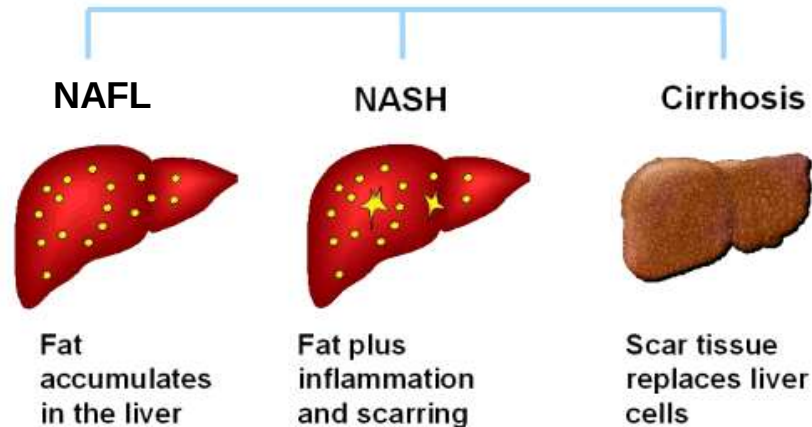


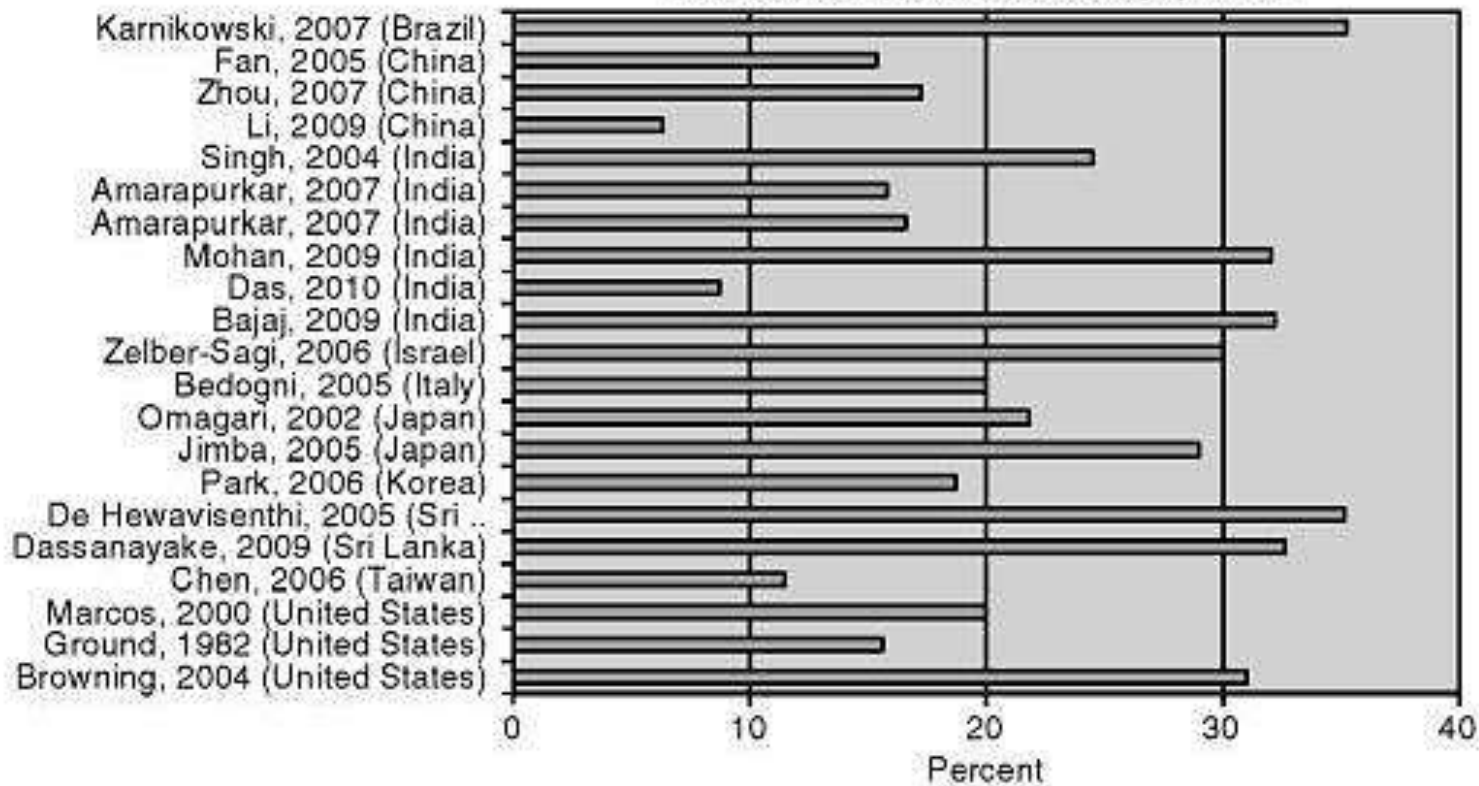
Table 3. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and related definitions

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)	Encompasses the entire spectrum of fatty liver disease in individuals without significant alcohol consumption, ranging from fatty liver to steatohepatitis and cirrhosis.
Nonalcoholic Fatty Liver (NAFL)	Presence of hepatic steatosis with no evidence of hepatocellular injury in the form of ballooning of the hepatocytes or no evidence of fibrosis. The risk of progression to cirrhosis and liver failure is minimal.
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	Presence of hepatic steatosis and inflammation with hepatocyte injury (ballooning) with or without fibrosis. This can progress to cirrhosis, liver failure and rarely liver cancer.
NASH Cirrhosis	Presence of cirrhosis with current or previous histological evidence of steatosis or steatohepatitis

DỊCH TỄ

Medscape

NAFLD prevalence: worldwide population



Source: Aliment Pharmacol Ther © 2011 Blackwell Publishing



DIỄN TIẾN

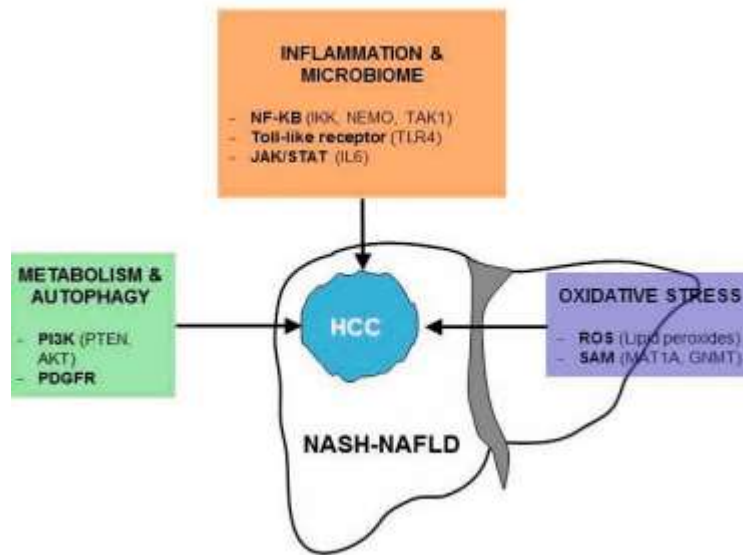
- 15-20% NASH → XG (1)
- NASH: tăng nguy cơ chết vì bệnh gan lên 10 lần, bệnh TM lên 2 lần (2)
- 3,5%-4% tử vong/năm ở BN XG do NASH vì biến cố TM, mất bù với nhiễm trùng, suy đa cơ quan và HCC (3)

(1) Ekstedt M, et al. Hepatology 2006;44:856-873

(2) Sanyal AJ et al, hepatology 2006, 43: 682-689

(3) Ascha MS et al, Hepatology 2010, 51:1972-1978

DIỄN TIẾN (tt)



- Tỷ lệ HCC do NASH ngày càng tăng
 - Chiếm 35% số BN ghép gan tại Anh: gấp > 10 lần so 2000 *
 - Ghép gan do HCC liên quan NASH tăng 4 lần từ 2010-2012 ở US **
- **NASH → HCC có thể có hay không XG**
 - 63% HCC do NASH có XG ***

* Mittal S, et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2014

**Wong RJ et al, Hepatology 2014, 59: 2188-2195

***Tateishi R, et al, J Gastroenterol 2014



YẾU TỐ NGUY CƠ

Table 4. Risk Factors Associated with NAFLD

Conditions with established association	Conditions with emerging association*
Obesity	Polycystic ovary syndrome
Type 2 diabetes mellitus	Hypothyroidism
Dyslipidemia	Obstructive Sleep apnea
Metabolic syndrome**	Hypopituitarism
	Hypogonadism
	Pancreato-duodenal resection

TIẾP CẬN BN GAN NHIỄM MỠ

NGUYÊN NHÂN NHIỄM MỠ ?
MỨC ĐỘ NHIỄM MỠ ?



NGUYÊN NHÂN ?

- NHIỄM MỠ THỨ PHÁT

- ▶ Rượu: không đạt tiêu chuẩn uống rượu gây tổn thương gan (>140g/ tuần ở nữ và >210g/tuần ở nam trên 2 năm hay > 20g/ngày ở nữ, 30g/ tuần ở nam)
- ▶ Loại trừ viêm gan C, thuốc như amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids.

- NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU (NAF)



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

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

MRI

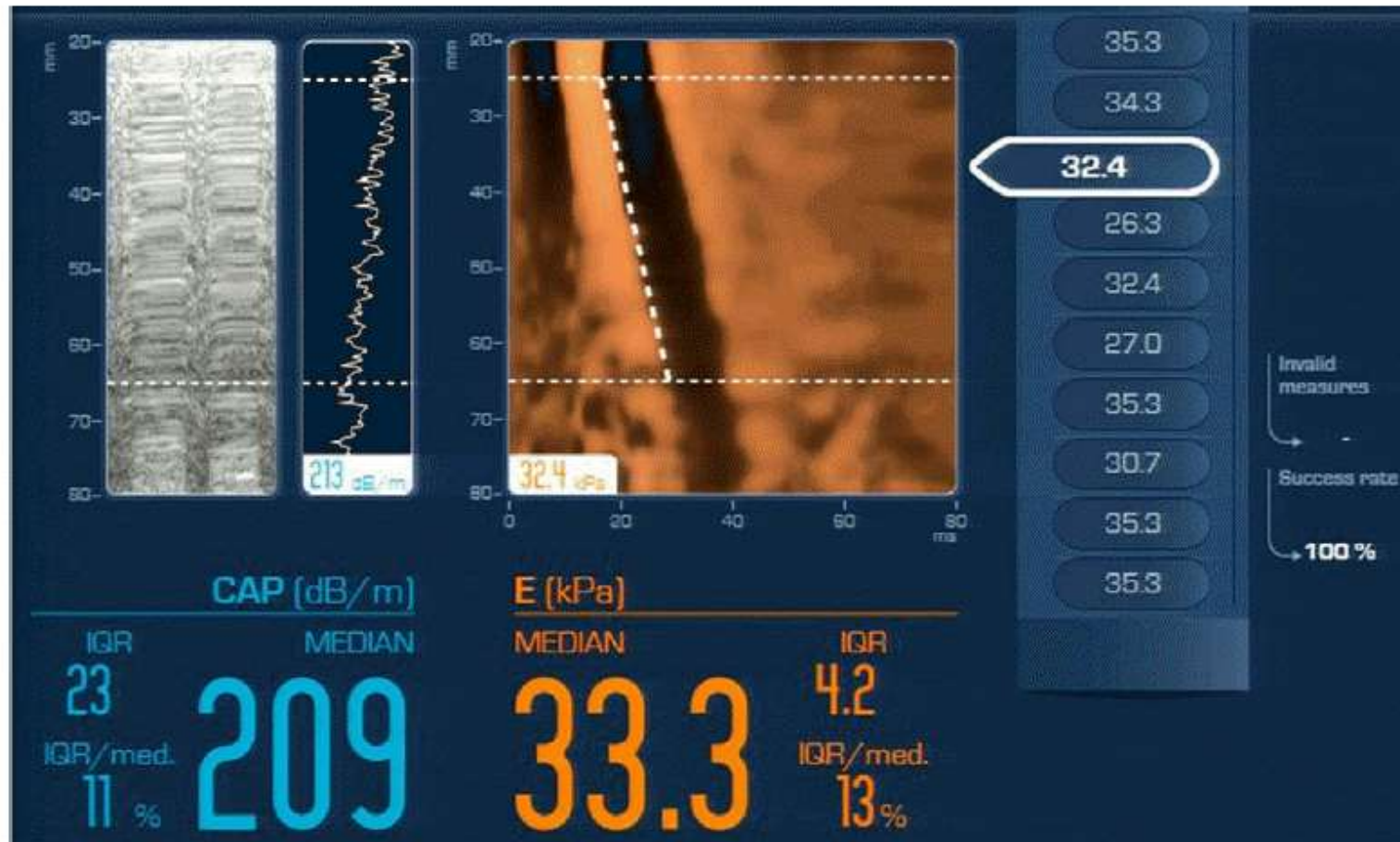
- Phát hiện nhiễm mỡ từ 3% [3]
- **MRS: tiêu chuẩn vàng mới**

ĐỊNH LƯỢNG KHÓ

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



ĐỘ NHIỄM MỠ - CAP

CAP Tối thiểu = 100 dB/m

CAP Tối đa = 400 dB/m

Sai số = ± 5 dB/m

CTY TNHH Y TẾ HÒA HẢO
(PHÒNG KHÁM ĐA KHOA) MEDIC HCM

254 Hòa Hảo, Phường 4, Quận 10, TPHCM

ĐT: 84.8.39270284 – Fax : 39272543

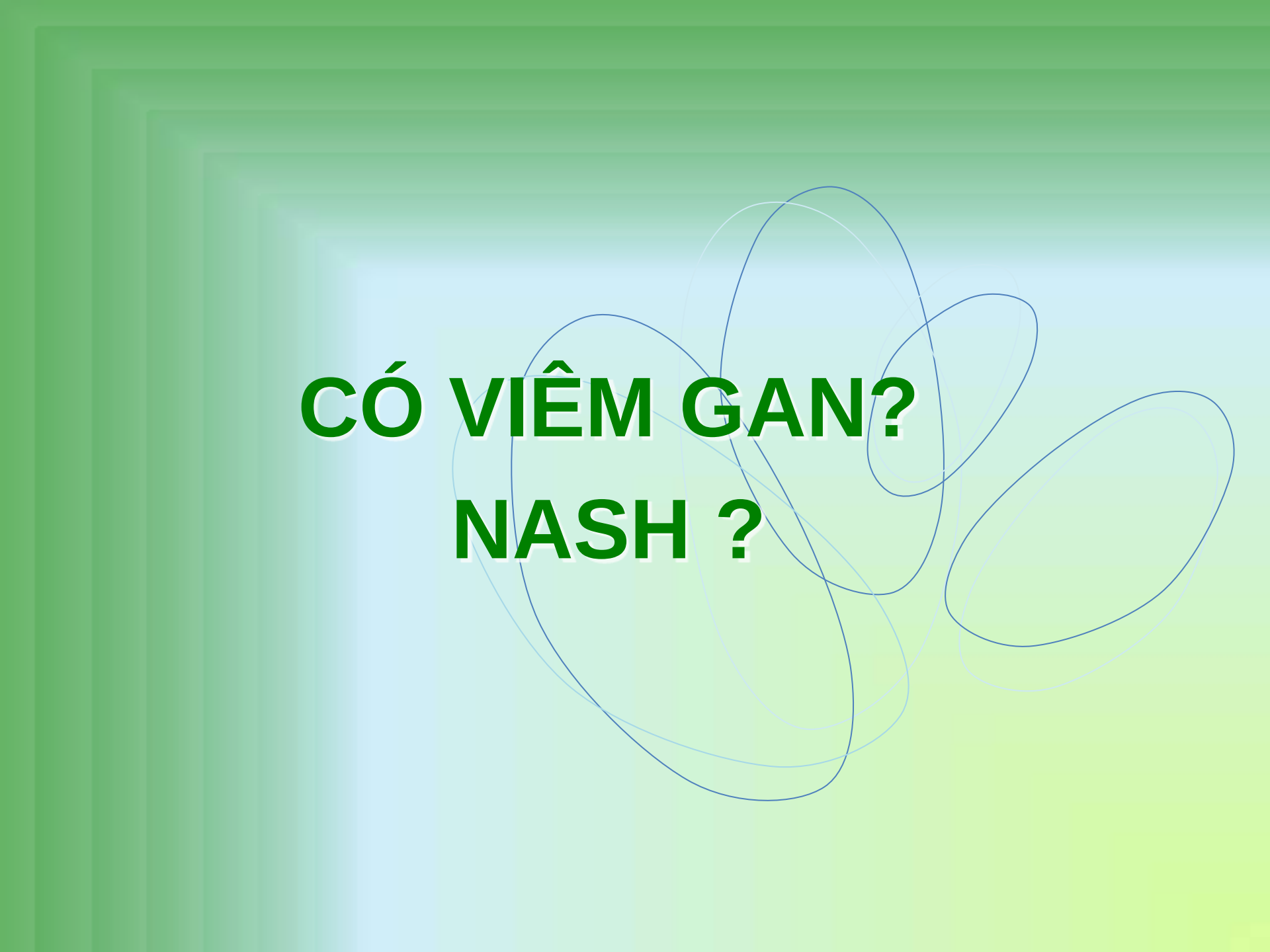
Email: ttmedic@hcm.vnn.vn – Web: www.medic.com.vn



Nguồn: Beaugrand et al. Ultrasound Med Biol 2011

Mức độ nhiễm mỡ	Tỉ lệ tế bào gan nhiễm mỡ	CAP (dB/m)	Nhận xét
S0	0%		
S1	1-10%	$100 \geq 237.7$	Bình thường
S2	11-30%	$237.7 \geq 259.4$	Nhiễm mỡ nhẹ
S3	31-60%	$259.4 \geq 292.3$	Nhiễm mỡ vừa
S4	61-100%	$292.3 \geq 400$	Nhiễm mỡ nhiều

**CÓ VIÊM GAN?
NASH ?**

The background features a vertical gradient from dark green at the top to light green at the bottom, with a blue gradient in the center. Overlaid on this are several thin, blue, hand-drawn loops that resemble scribbles or abstract shapes.



VIÊM GAN ?

● ALT/ AST TĂNG

- ▶ AST > ALT: Thuốc
- ▶ Rượu : GGT > AST > ALT, AST thường < 500 U/L
- ▶ NN khác như virus, tự miễn, hemochromatosis, Wilson: ALT > AST
- ▶ NASH: ALT > AST, ALT/AST thường tăng 2-5 lần



NASH?

Loại trừ NN khác gây tăng ALT/AST

- BSử: loại trừ uống rượu đáng kể, nhịn đói, thuốc, và nhiễm mỡ gan liên quan đến có thai
- Tất cả các BN phải được làm các XN
 - Anti-HCV
 - HBsAg, anti HBs, **anti HBc**
 - **Fe, ferritin, và TIBC** → Tranferrin saturation
 - **Gammaglobulin huyết thanh**, ANA, SMA, và anti LKM1
- Tùy bệnh cảnh LS xem xét NN khác: Wilson, RL tuyệt giáp, bệnh celiac, thiếu alpha-1 antitrypsin, HELLP, và HC Budd-Chiari.



XN GIÚP XÁC ĐỊNH NASH

- **ALT/AST tăng**
 - AUROC thấp 0,6-0,7 [1]
 - ALT/AST tăng → nguy cơ cao NASH
 - ALT/AST bình thường → không loại trừ NASH
- **Chỉ điểm sinh học**
 - CK18 , **Ferritin**
- **CĐHA**
 - The US-FLI score: 94% NPV loại trừ NASH [2]
 - MRE: AUROC 0,93 giúp phân biệt NASH với NAFL, se 94% sp 73% tại ngưỡng 2,74 kPa [3]

1. Mariana V, et al. Journal of Hepatology 2013 vol. 58j1007–1019
2. Ballestri S, et al. Liver Int 2012;32:1242–1252..
3. Jun Chen, et al. Radiology. 2011 Jun; 259(3): 749–756



Test	Variables	NAFLD stage assessed	Cut-off	AUROC
CK-18	Cytokeratin 18 fragments	NAFLD NASH Fibrosis (any degree)	NA	0.77 0.65–0.83 0.68
Ferritin	Serum ferritin	NASH/≥F2 ≥F3	1.5 ULN 2.5 ULN	0.57 NA
NASH diagnostic	CK-18 fragments, adiponectin, and resistin	NASH	0.43	0.70–0.85
NASH diagnostic panel	Gender, BMI, diabetes, triglycerides, and CK-18 (total levels and fragments)	NASH	NA	0.81
NashTest	Age, gender, weight, height, bilirubin, GGT, α2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, AST, serum glucose, triglycerides, and cholesterol	No NASH Borderline NASH NASH	NA	NA NA 0.69–0.83
NAFIC scoring system	Ferritin ≥200 or ≥300 ng/mL (F or M) = 1 Serum fasting insulin ≥10 μU/mL = 1 Serum type IV collagen 7s ≥5.0 ng/mL = 2	NASH	2	0.78–0.85
Modified NAFIC scoring system	Ferritin ≥200 or ≥300 ng/mL (F or M) = 1 Serum fasting insulin ≥10 < 15 μU/mL = 1 Serum fasting insulin ≥15 = 2 Serum type IV collagen 7s ≥5.0 ng/mL = 2	NASH	2	0.80
PIIINP	Terminal peptide of procollagen III levels	NASH ≥F3	6.6 ng/mL (low cut-off) 11 ng/mL (high cut-off)	0.82 0.84



CHẨN ĐOÁN NASH

(Trường hợp không sinh thiết gan)

- Nhiễm mỡ trên SA/ Fibroscan CAP/ CT/ MRI
- Loại trừ NN khác gây nhiễm mỡ
- Viêm:
 - ▶ ALT/AST tăng nhẹ $\rightarrow$ TB, ALT > AST
 - Loại trừ các NN khác gây tăng ALT/AST
 - ALT/AST bình thường $\rightarrow$ Ferritin và đánh giá XHG
 - ▶ CK 18 (VN chưa có)

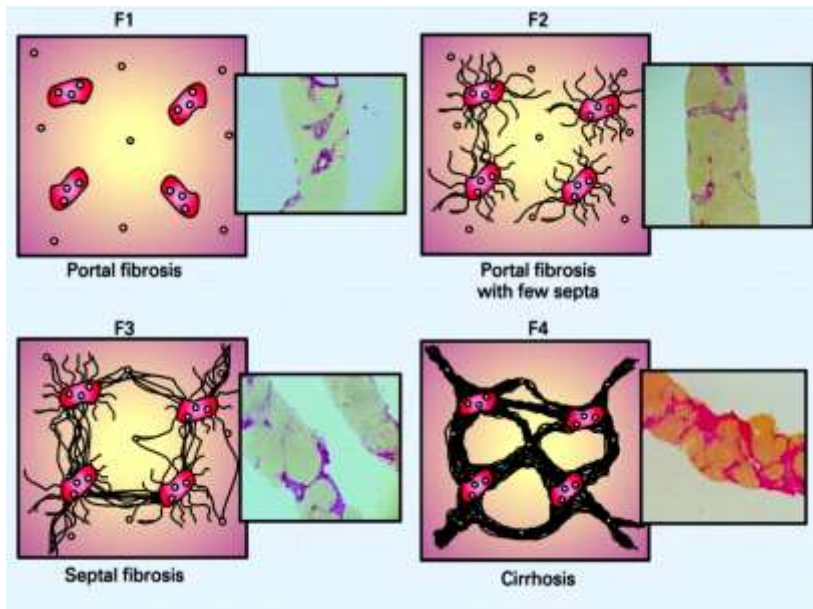
Trên BN có nguy cơ cao: ĐTĐ, RL lipid máu, béo phì, HCCH

GIAI ĐOẠN XƠ HOÁ GAN ?

The background features a gradient from dark green on the left to light green and blue on the right. Overlaid on this are several thin, blue, hand-drawn style scribbles and loops that are more concentrated on the right side of the image.

GIAI ĐOẠN VÀ MỨC ĐỘ XƠ HOÁ GAN

METAVIR



Phân loại Brunt

- Xơ hóa đáng kể: $\geq F2$
- Xơ hóa nặng: $\geq F3$
- Xơ gan: F4

XƠ HOÁ → UNG THƯ, XƠ GAN



PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XHG/ NAFLD

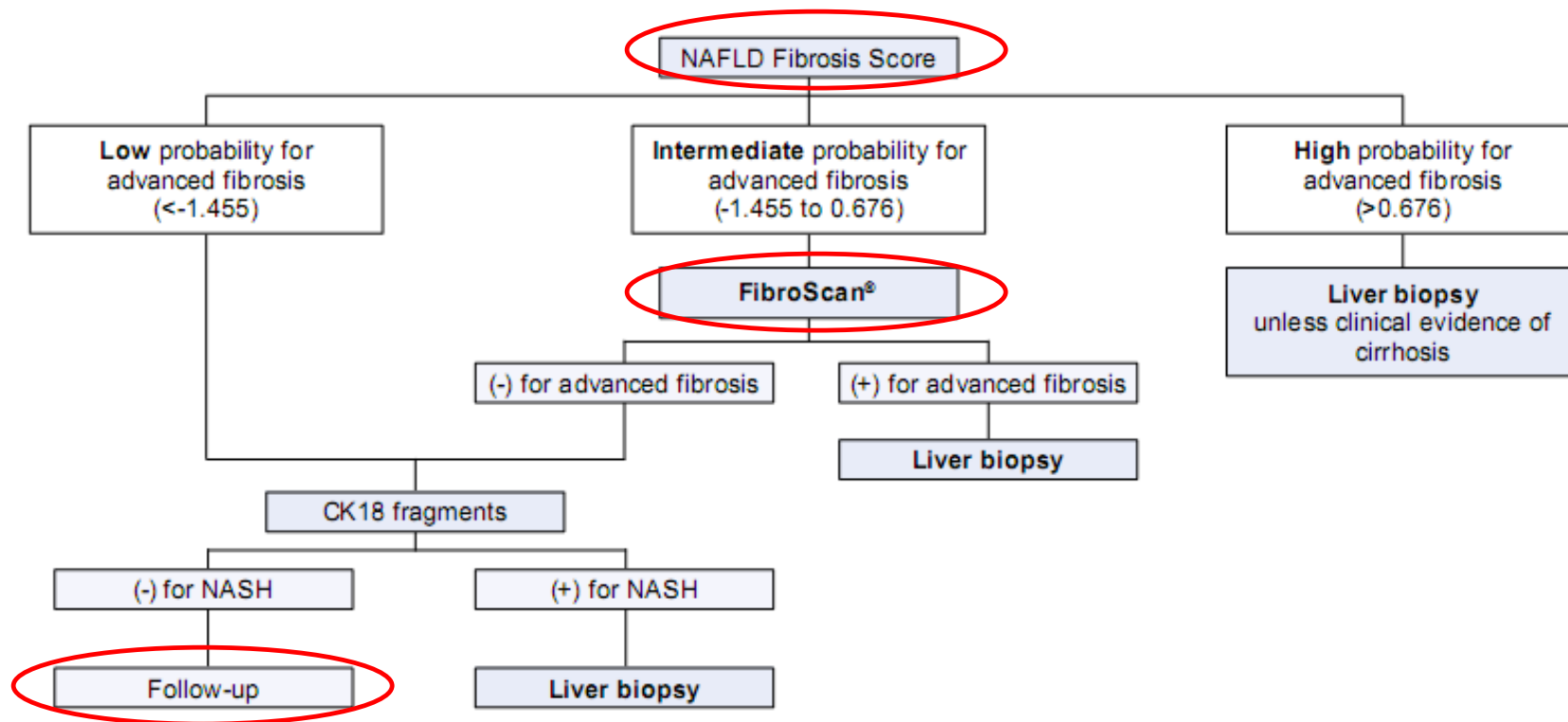
- ❖ **Chỉ điểm sinh học** : APRI, FIB4, **NAFLD fibrosis score**, Fibroscore, FibroMeter...
- ❖ **Đo độ đàn hồi gan** : **Fibroscan**, ARFI, MRE
- ❖ **Sinh thiết gan**: tiêu chuẩn vàng



Table 3 Fibroscan versus NAFLD fibrosis score (NFS), APRI and AST to ALT ratio (AAR) in patients with NAFLD to predict stage 3 or 4 fibrosis

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Fibroscan	0.9	0.8	0.72	0.93
NFS (cut off: 0.676)	0.82	1.0	1.0	0.92
NFS (cut off: 1.455)	1.0	0.69	0.62	1.0
APRI (cut off: 1.0)	0.7	0.8	0.6	0.84
AST/ALT (cut off: 1.6)	0.8	1.0	1.0	0.92

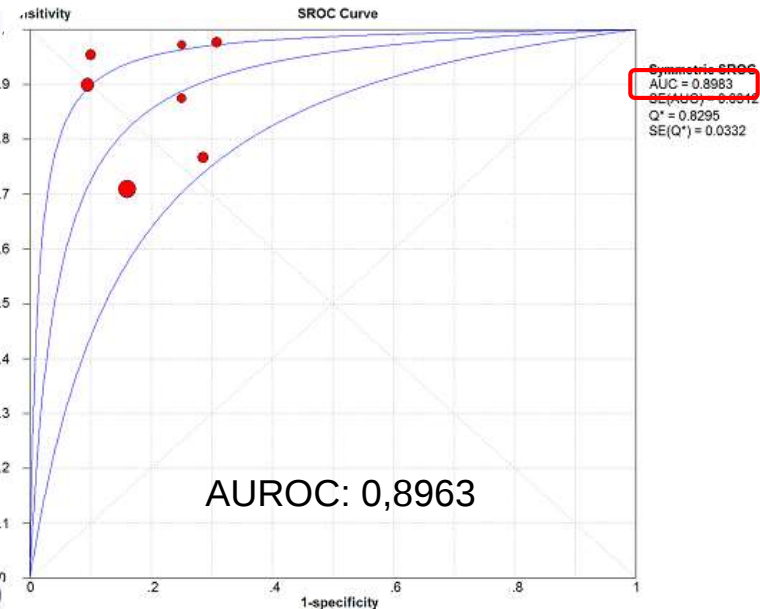
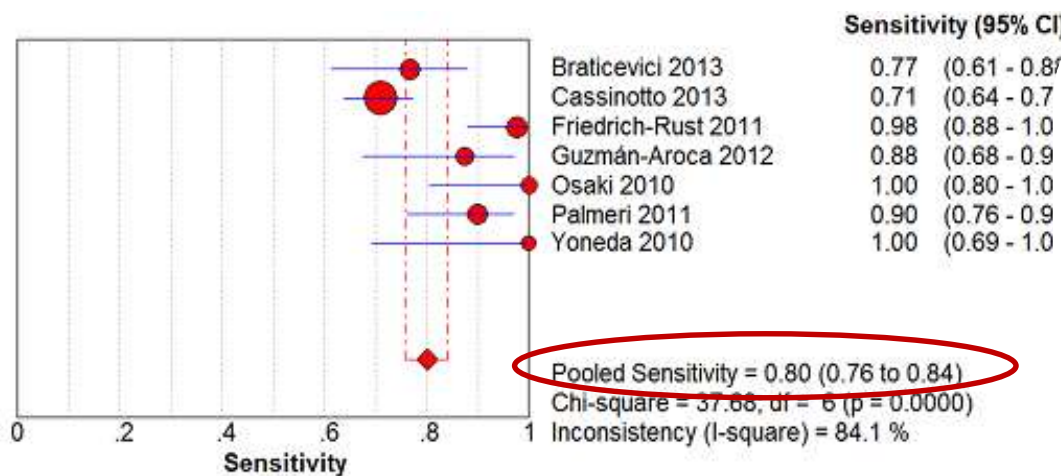
NFS: NAFLD FIBROSIS SCORE



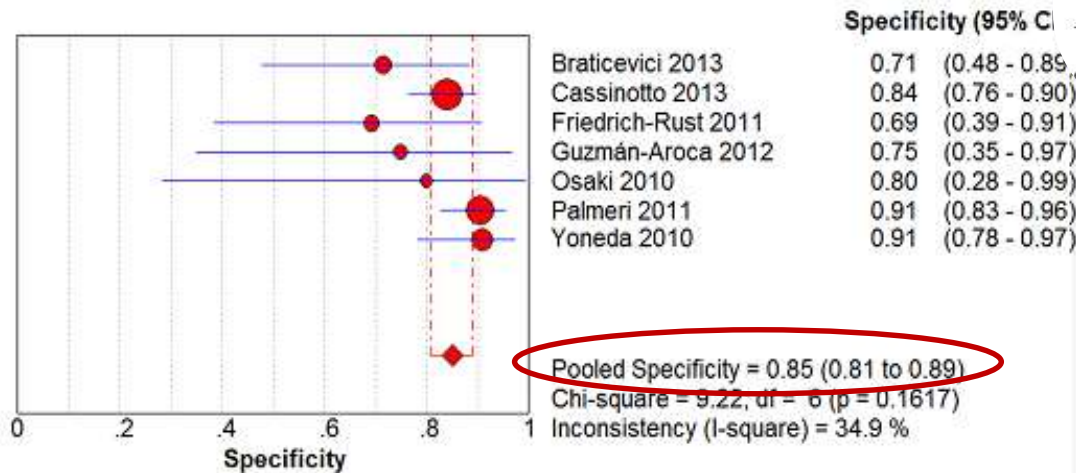
Kỹ thuật ARFI đối với NAFLD

DXH ĐÁNG KỂ ($\geq F2$) Ở BN BỊ NAFLD

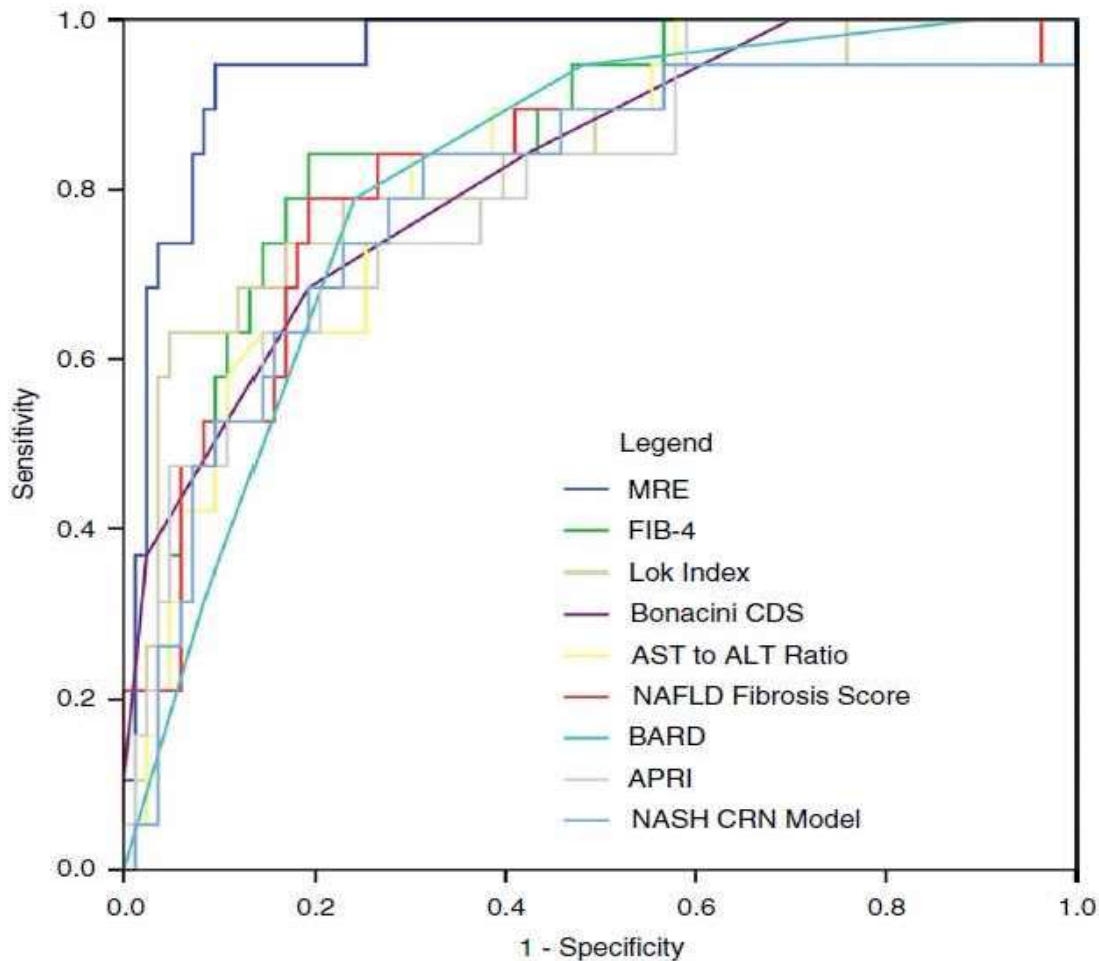
A



B



MRE đối với NAFLD



Dự đoán $\geq$ F3:
AUROC 0,957;
sensitivity 0,922,
specificity 0,904,
PPV 0,686,
và NPV 0,981

- Biomarkers and scores of fibrosis, as well as transient elastography, are acceptable non-invasive procedures for the identification of cases at low risk of advanced fibrosis/cirrhosis (**A2**). The combination of biomarkers/scores and transient elastography might confer additional diagnostic accuracy and might save a number of diagnostic liver biopsies (**B2**)
- In children, predictors of fibrosis, including elastometry, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging and serum biomarkers might help reduce the number of biopsies (**B2**)

TÓM TẮT 1

TIẾP CẬN BN BỊ GAN NHIỄM MỠ

- Xác định nhiễm mỡ nguyên phát (NAF), mức độ nhiễm mỡ

- Có viêm gan hay không tức NASH ?

- ▶ ALT/ AST tăng (loại các NN khác)
- ▶ Ferritin
- ▶ CK18: chính nhưng chưa có VN

- Đánh giá xơ hoá

- ▶ NFS
- ▶ Fibroscan
- ▶ Mới : ARFI, MRS

GUIDELINE ĐIỀU TRỊ NAFLD





ĐIỀU TRỊ CHÍNH

● Điều trị các yếu tố nguy cơ

- ▶ Béo phì
- ▶ RL mỡ máu
- ▶ ĐTĐ

● Thay đổi lối sống

- ▶ Giảm cân
- ▶ Chế độ ăn
- ▶ Tập luyện thể thao

● Thuốc

Guideline AASLD 2012

16. Weight loss generally reduces hepatic steatosis, achieved either by hypocaloric diet alone or in conjunction with increased physical activity. (Strength – 1, Evidence – A)

17. Loss of at least 3-5% of body weight appears necessary to improve steatosis, but a greater weight loss (up to 10%) may be needed to improve necroinflammation. (Strength – 1, Evidence – B)

18. Exercise alone in adults with NAFLD may reduce hepatic steatosis but its ability to improve other aspects of liver histology remains unknown. (Strength – 1, Evidence – B)

19. Metformin has no significant effect on liver histology and is not recommended as a specific treatment for liver disease in adults with NASH. (Strength – 1, Evidence – A)

20. Pioglitazone can be used to treat steatohepatitis in patients with biopsy-proven NASH. However, it should be noted that majority of the patients who participated in clinical trials that investigated pioglitazone for NASH were non-diabetic and that long term safety and efficacy of pioglitazone in patients with NASH is not established. (Strength – 1, Evidence – B)



Guideline AASLD 2012

21. Vitamin E (α -tocopherol) administered at daily dose of 800 IU/day improves liver histology in non-diabetic adults with biopsy-proven NASH and therefore it should be considered as a first-line pharmacotherapy for this patient population. (Strength - 1, Quality - B)

22. Until further data supporting its effectiveness become available, vitamin E is not recommended to treat NASH in diabetic patients, NAFLD without liver biopsy, NASH cirrhosis, or cryptogenic cirrhosis (Strength - 1, Quality - C)

23. UDCA is not recommended for the treatment of NAFLD or NASH. (Strength - 1, Quality - B)

24. It is premature to recommend omega-3 fatty acids for the specific treatment of NAFLD or NASH but they may be considered as the first line agents to treat hypertriglyceridemia in patients with NAFLD. (Strength - 1, Quality - B)

- Structured programmes aimed at lifestyle changes towards healthy diet and habitual physical activity are advisable in NAFLD (**C2**)
- Patients without NASH or fibrosis should only receive counselling for healthy diet and physical activity and no pharmacotherapy for their liver condition (**B2**)
- In overweight/obese NAFLD, a 7–10% weight loss is the target of most lifestyle interventions, and results in improvement of liver enzymes and histology (**B1**)
- Dietary recommendations should consider energy restriction and exclusion of NAFLD-promoting components (processed food, and food and beverages high in added fructose. The macronutrient composition should be adjusted according to the Mediterranean diet (**B1**)
- Both aerobic exercise and resistance training effectively reduce liver fat. The choice of training should be tailored based on patients' preferences to be maintained in the long-term (**B2**)

- Pharmacotherapy should be reserved for patients with NASH, particularly for those with significant fibrosis (stage F2 and higher). Patients with less severe disease, but at high risk of disease progression (i.e. with diabetes, MetS, persistently increased ALT, high necroinflammation) could also be candidates to prevent disease progression (**B1**)
- While no firm recommendations can be made, pioglitazone (most efficacy data, but off-label outside T2DM) or vitamin E (better safety and tolerability in the short-term) or their combination could be used for NASH (**B2**)
- The optimal duration of therapy is unknown; in patients with increased ALT at baseline, treatment should be stopped if there is no reduction in aminotransferases after 6 months of therapy; in patients with normal ALT at baseline, no recommendations can be made (**C2**)



KẾT LUẬN

- Gan nhiễm mỡ là một tình trạng rất thường gặp trong THLS
- NAFLD có thể diễn tiến xơ gan và HCC
- Các bước tiếp cận BN gan nhiễm mỡ giúp xác định nhiễm mỡ nguyên phát, nhiễm mỡ đơn thuần (NAFL) hay NASH và giai đoạn XHG
- Điều trị chính đối với NAFLD là điều trị YTNC và thay đổi lối sống