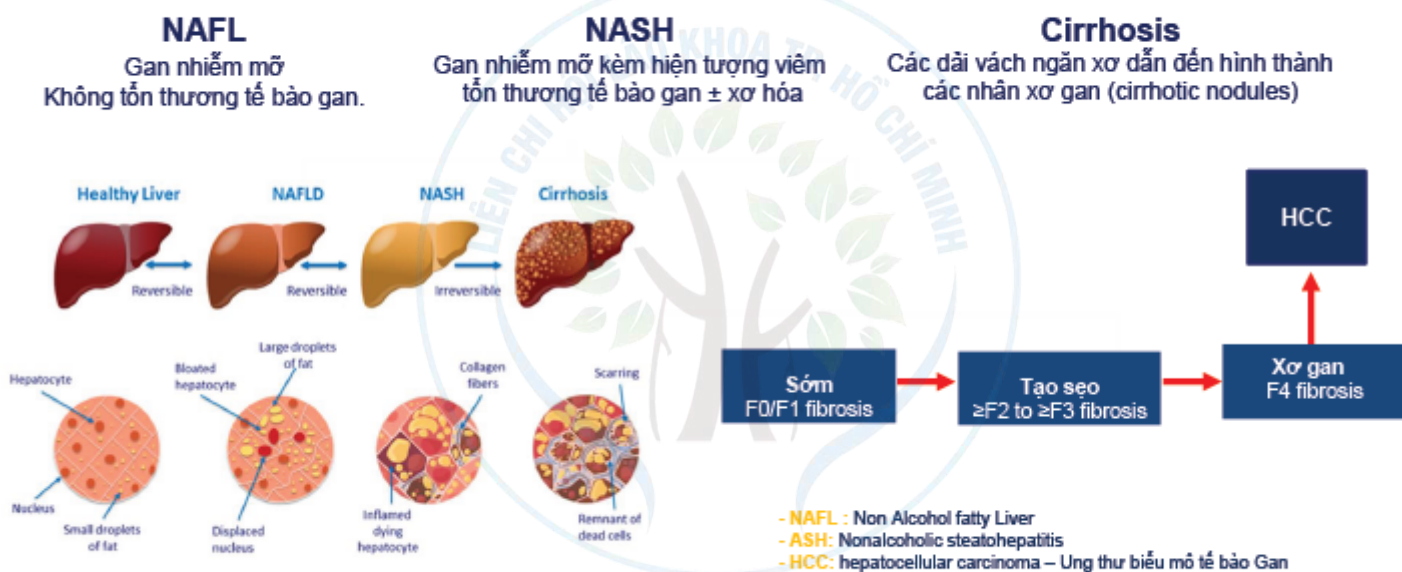


Gan nhiễm mỡ trên bệnh nhân ĐTĐ: Cập nhật các điều trị dựa trên cơ chế bệnh sinh

TS.BS Lê Quang Toàn
Bệnh viện Nội tiết Trung ương

Định nghĩa gan nhiễm mỡ không do rượu NAFLD (Non Alcohol Fatty Liver Disease)



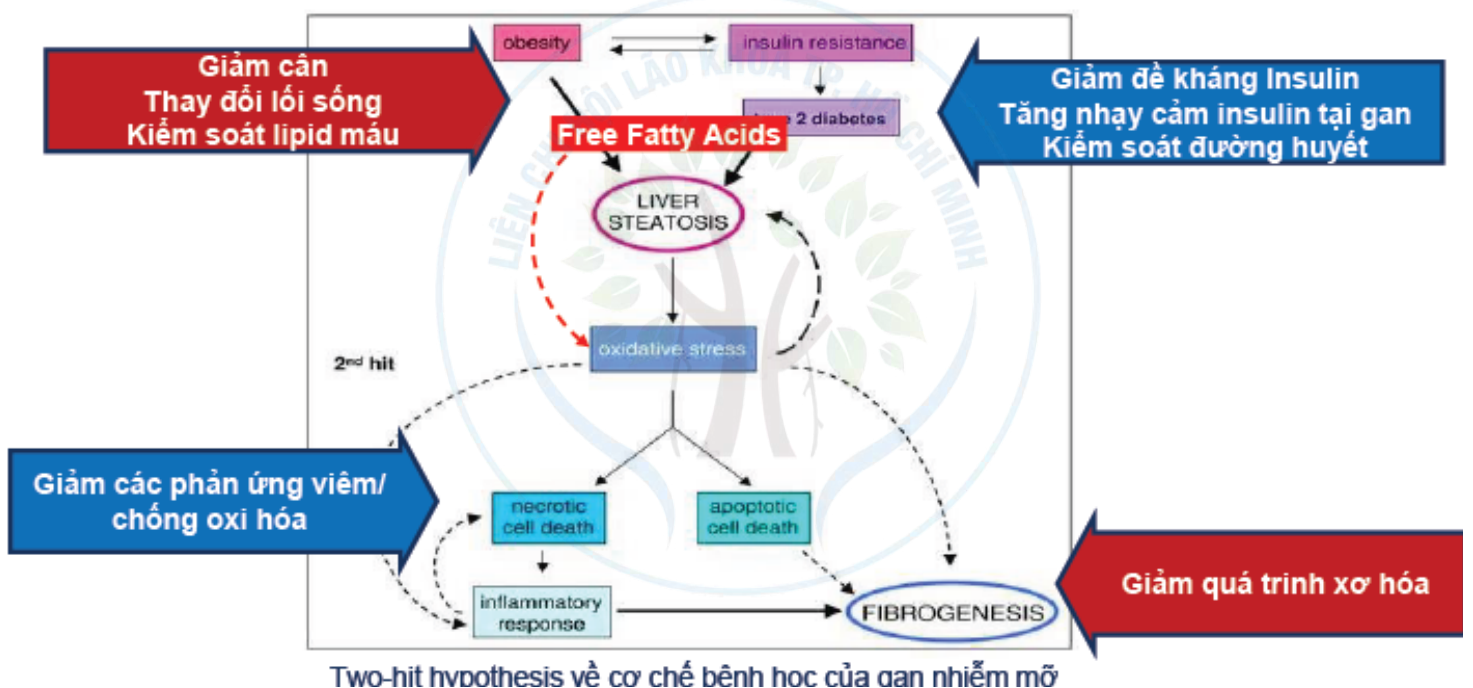
*According to histological analysis or proton density fat fraction or >5.6% by proton MRS or quantitative fat/water-selective MRI;
†Daily alcohol consumption of ≥30 g for men and ≥20 g for women EASL–EASD–EASO CPG NAFLD. J Hepatol 2016;64:1388–402

Đái tháo đường và NAFLD

- >70% BN ĐTĐ típ 2 có NAFLD
- 50% NAFLD trên BN ĐTĐ típ 2 là NASH
- 12-20% BN ĐTĐ típ 2 có xơ hóa gan có ý nghĩa LS (FS \geq 2)
- 22% BN ĐTĐ típ 1 có NAFLD
- NASH là nguyên nhân hàng đầu của ung thư gan và ghép gan
- Các yếu tố dự báo tiến triển của NAFLD: NASH và xơ hóa, ĐTĐ T2, béo phì, tuổi, tăng ALT dai dẳng, yếu tố gen
- Các nguyên nhân tử vong chính: xơ gan, ung thư gan, ung thư ngoài gan, ĐTĐ típ 2, bệnh tim mạch

ADA Standards of care in Diabetes 2023

Điều trị gan nhiễm mỡ Góc nhìn từ cơ chế bệnh sinh



Lợi ích của giảm cân trên diễn tiến NASH Cải thiện nhiễm mỡ và xơ hóa

Probability of improving NASH components under lifestyle intervention according to weight loss (N=293)

52 weeks of lifestyle intervention

% Weight loss (WL)	5%	7%	10%	
NASH resolution	10%	26%	64%	90%
Fibrosis regression	45%	38%	50%	81%
Steatosis improvement	35%	65%	76%	100%
% patients achieving WL	70%	12%	9%	10%

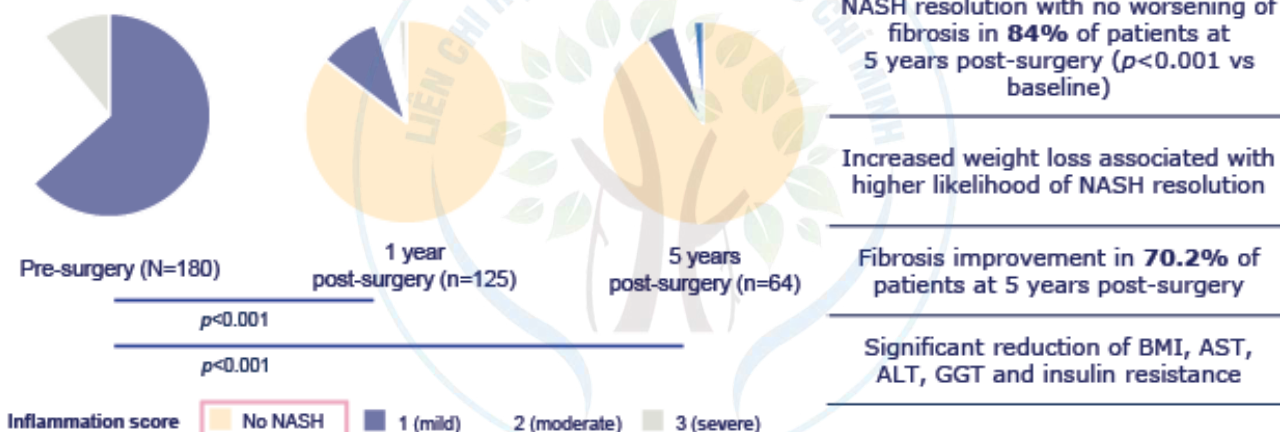
-- Mean weight loss (%)

NASH, non-alcoholic steatohepatitis; WL, weight loss.

Romero-Gomez M, et al. J Hepatol 2017; 67:829-46 (data adapted from Vilar-Gomez E, et al. Gastroenterol 2015;149:367-78.

Chậm diễn tiến xơ hóa sau phẫu thuật giảm cân cho bệnh nhân NASH béo phì nặng

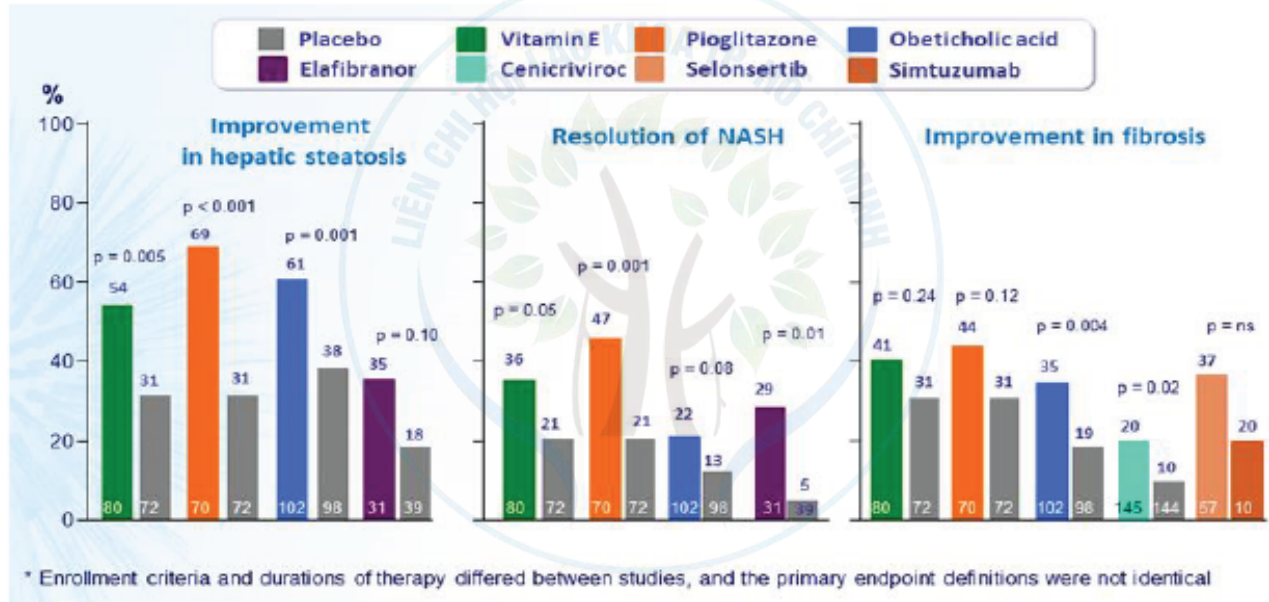
Distribution of NASH patients by Brunt inflammation score



ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; GGT, gamma-glutamyl transferase; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

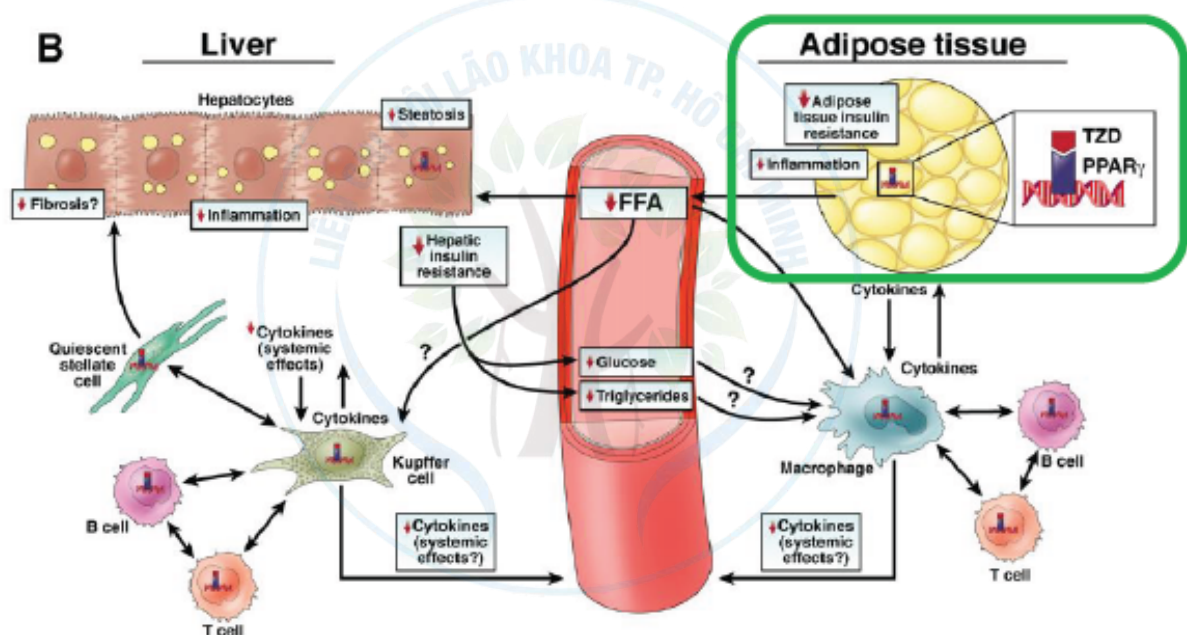
Lassailly G et al. Gastroenterology. 2015;149:379-88; Lassailly G et al. Gastroenterology. 2020;June 15 (Epub ahead of print).

Hiệu quả của các thuốc điều trị NASH



Adapt from Konerman MA. *J Hepato* 2018 (Epub ahead of print)

Cơ chế tác dụng của Pioglitazon

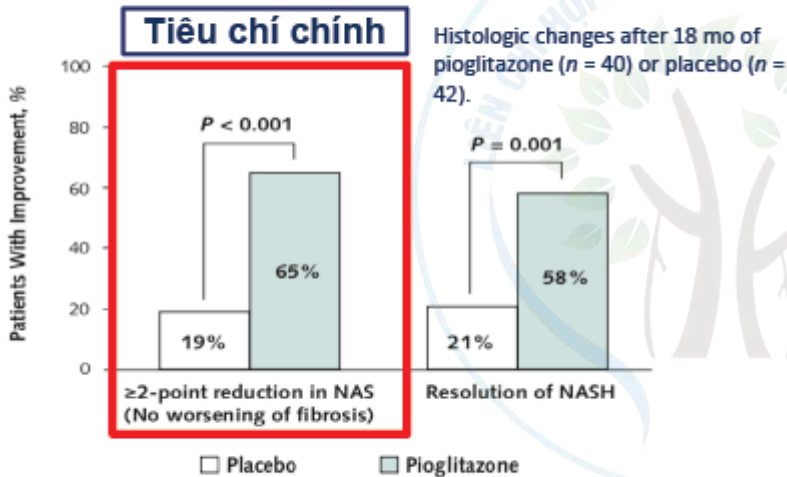


Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus

A Randomized Trial

Kenneth Cusi, MD; Beverly Orsak, RN; Fernando Brill, MD; Romina Lomonaco, MD; Joan Hecht, RN; Carolina Ortiz-Lopez, MD; Fermin Tio, MD; Jean Hardias, PhD; Celia Darland, RD; Nicolas Musi, MD; Amy Webb, MD; and Paola Portillo-Sanchez, MD

Pooled network meta-analysis demonstrated that pioglitazone was better than placebo in achieving NASH resolution as well as fibrosis improvement



Majzoub AM. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:880–9.

Conclusion: Long-term pioglitazone treatment is safe and effective in patients with prediabetes or T2DM and NASH.

Cusi K *Ann Intern Med* 2018;165:305-315

Vitamin E trong NAFLD

- Vitamin E là antioxidant □ giảm gốc tự do □ giảm tổn thương gan do viêm
- Bằng chứng ^{1,2}
 - Làm giảm men gan, gan nhiễm mỡ, viêm gan và thông số mô bệnh học (cellular ballooning)
 - Giảm tỷ lệ gan mất bù
 - Chưa có bằng chứng giảm xơ hóa gan
- Thận trọng dùng lâu dài do có NC gộp cho thấy vit E có thể tăng nguy cơ đột quỵ xuất huyết 22% ³

1. Sato K. *Nutrition* 2015;31:923–30; 2. Xu R. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:3924–34; 3. (Schurks M *BMJ*. 2010; 341: c5702)



GLP-1RAs: đa cơ chế không chỉ kiểm soát đường huyết

Pancreas

- ☑ Beta-cell function¹
- ☑ Beta-cell apoptosis¹
- ☑ Insulin biosynthesis¹
- ☑ Glucose-dependent insulin secretion¹
- ☑ Glucose-dependent glucagon secretion¹

- ☑ CV risk²
- ☑ Fatty acid metabolism³
- ☑ Cardiac function³
- ☑ Systolic blood pressure³
- ☑ Inflammation⁴
- ☑ Atherosclerotic plaque progression⁴

Heart

Brain

- ☑ Body weight⁵
- ☑ Food intake⁶
- ☑ Satiety^{7,8}

Incretin system

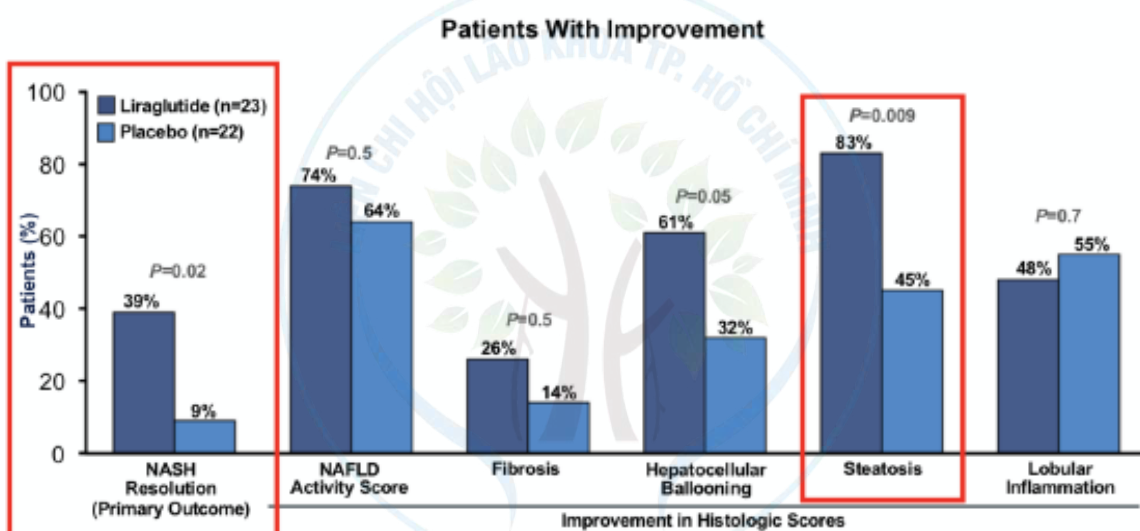
Replacement of deficient
GLP-1 response⁹

- ☑ Endogenous glucose production¹⁰
- ☑ Hepatic insulin sensitivity¹⁰
- ☑ FFA flux to liver
- ☑ De novo lipogenesis¹⁰
- ☑ Lipotoxicity¹⁰
- ☑ Steatosis¹¹

Liver

CV, cardiovascular; GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.
1. Campbell JE and DJ Drucker. *Cell Metab* 2013;17:810-37; 2. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22; 3. Ryan D, Acosta A. *Obesity* 2015;23:1119-20; 4. Hogan AE et al. *Diabetologia* 2014;57:781-84; 5. Baggio LL and Drucker DJ. *J Clin Invest* 2014;124:4223-26; 6. Bagger JI et al. *Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4541-52; 7. Flint A et al. *J Clin Invest* 1998;101:515-20; 8. Blundell J et al. Oral Presentation 23-OR, ADA 70th Annual Scientific Sessions, June 10-14, 2010; 9. Tong J and D'Alessio D. *Diabetes* 2014;63:407-9; 10. Armstrong MJ et al. *J Hepatol* 2010;64:399-408; 11. Armstrong MJ et al. *Lancet* 2010;387:679-90.

Nghiên cứu LEAN (Hiệu quả Liraglutide trên NASH) Thay đổi mô học ở gan tại tuần 48



Armstrong MJ, et al. *Lancet*. 2016;387:679-690.

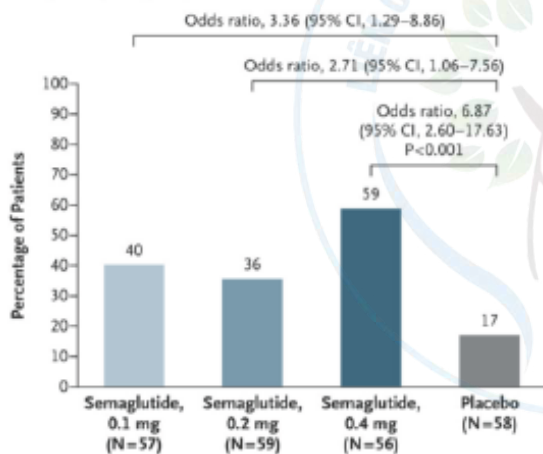
Semaglutide trên BN NASH Thay đổi mô học của gan tại tuần 72

Population: 320 patients (62% T2DM) randomized to daily semaglutide 0.1, 0.2, and 0.4 mg.

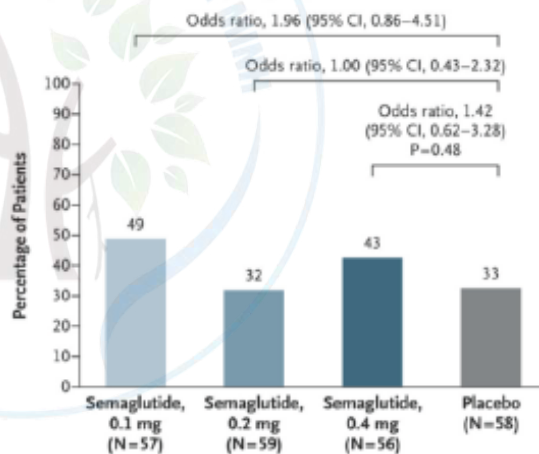
Primary outcome: NASH resolution without worsening of fibrosis after 72 weeks (yes/no)

Results: Sema 0.1, 0.2, and 0.4 mg (40.4%, 35.6%, and 58.9%) vs placebo (17.2%; all $p < 0.05$)

A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)

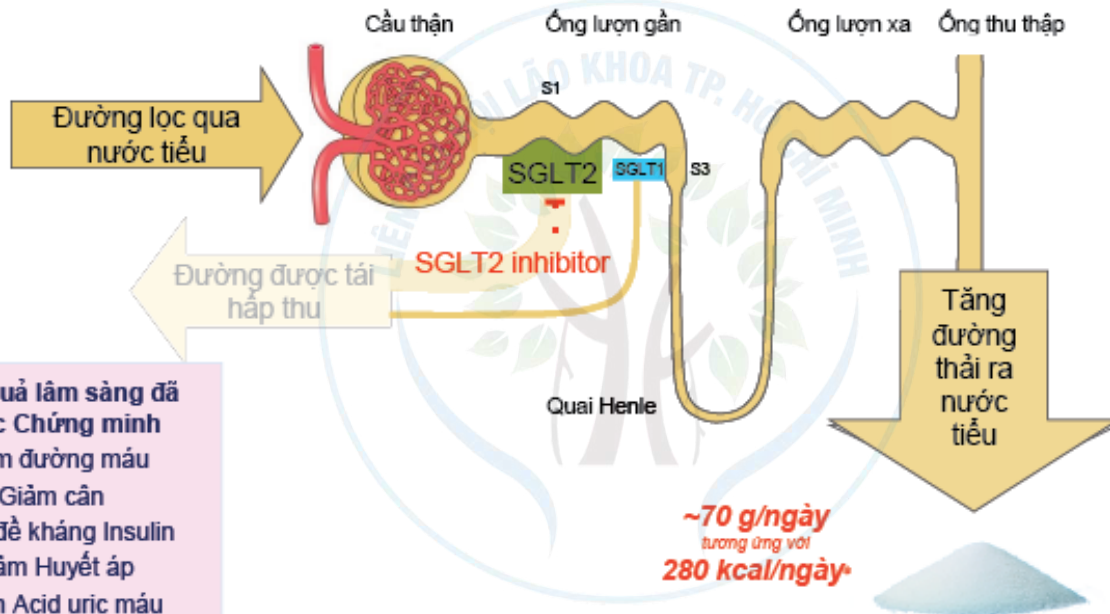


B Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of NASH (confirmatory secondary end point)



Newsome PN et al. *N Engl J Med* 2020, Nov 13

Cơ chế tái hấp thụ glucose tại thận của ức chế SGLT-2



Hiệu quả lâm sàng đã được Chứng minh

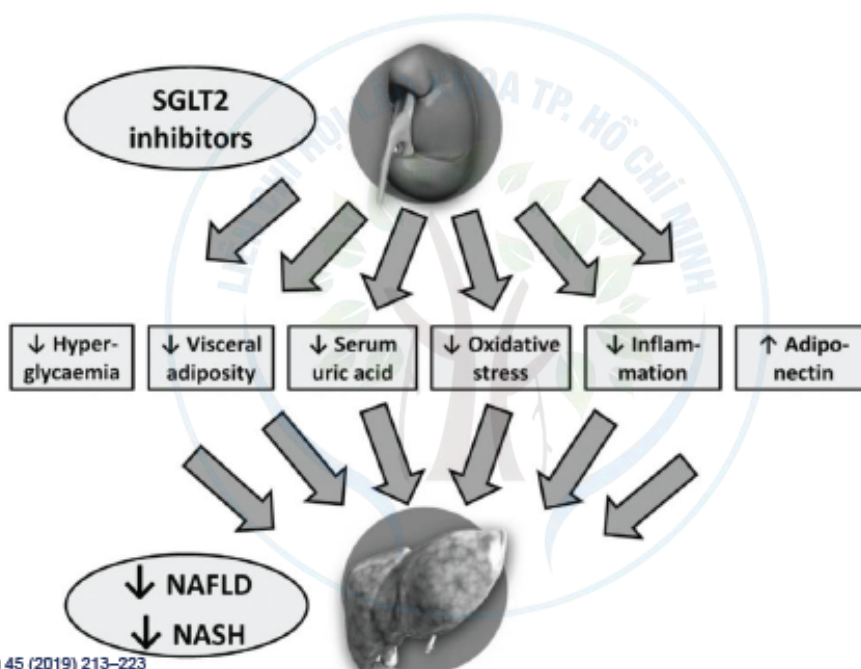
- Giảm đường máu
- Giảm cân
- Giảm đề kháng Insulin
- Giảm Huyết áp
- Giảm Acid uric máu
- Giảm áp lực cầu thận

*Increases urinary volume by only ~1 additional void/day (~375 mL/day) in a 12-week study of healthy subjects and patients with T2DM

15

Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-8; Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27-35; Han S. *Diabetes* 2008;57:1723-9.

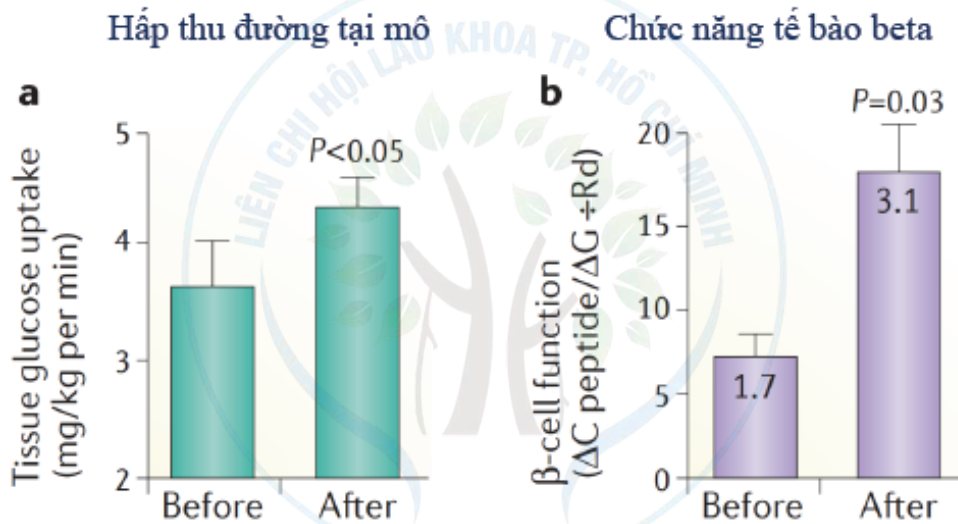
Ức chế SGLT2 tác động lên NAFLD



A.J. Scheen / *Diabetes & Metabolism* 45 (2019) 213-223

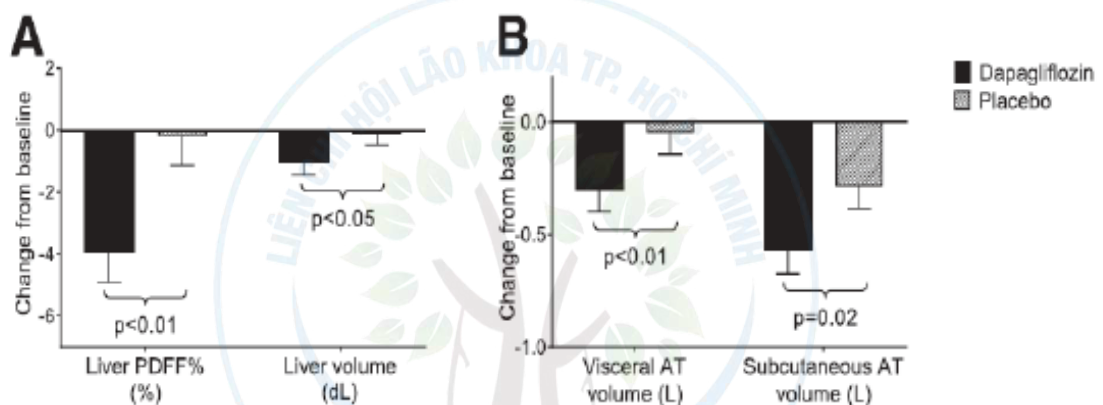
Dapagliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTĐ typ 2. Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam

DAPAGLIFLOZIN Giảm đề kháng Insulin & cải thiện chức năng tế bào Beta



* Dapagliflozin được chỉ định cho điều trị Đái tháo đường típ 2
DeFronzo et al. Nat Rev Nephrol. 2017 Jan;13(1):11-26

Dapagliflozin làm giảm giảm khối lượng mỡ trong gan và khối lượng mô mỡ nội tạng ở BN ĐTD típ 2 béo phì



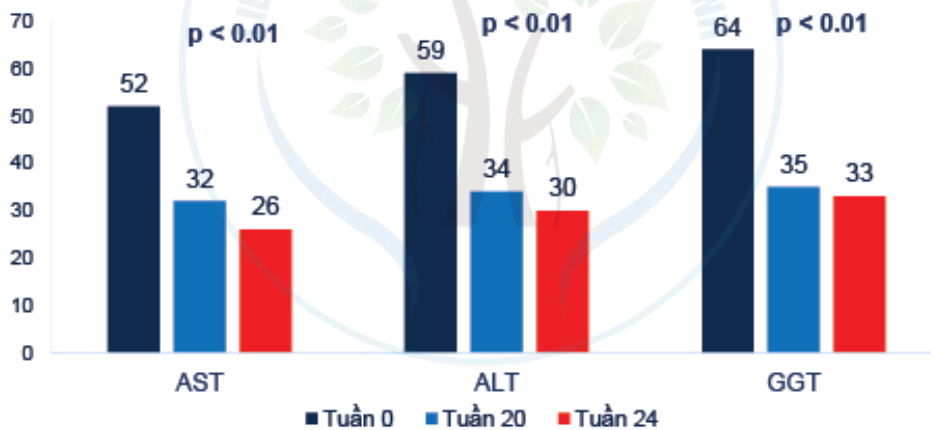
A: Adjusted mean change from baseline for Liver proton density fat fraction (PDFF) % and volume in dapagliflozin and placebo treatment groups. B: Adjusted mean change from baseline in visceral AT and abdominal subcutaneous AT volumes in dapagliflozin and placebo treatment groups

Dapagliflozin Cải thiện men gan sau 24 tuần điều trị

Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study

Hiroshi Tobita, MD, PhD*, Shuichi Sato, MD, PhD, Tatsuya Miyake, MD, PhD, Shunji Ishihara, MD, PhD, Yoshikazu Kinoshita, MD, PhD

Department of Gastroenterology and Hepatology, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan



Dapagliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTĐ typ 2. Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam

* Dapagliflozin được chỉ định cho điều trị Đái tháo đường typ 2

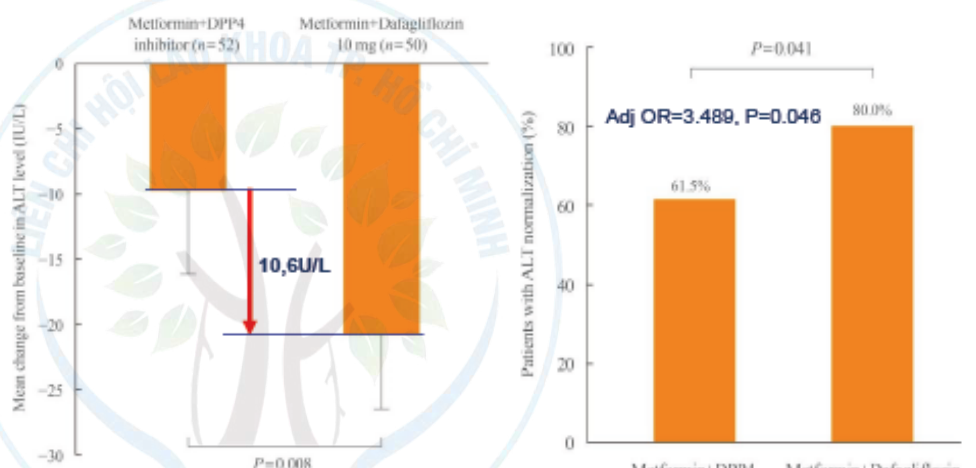
Current Therapeutic Research 87 (2017) 13–19

19

Dapagliflozin phối hợp với Metformin làm giảm men gan nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với phối hợp DPP4i và Metformin

BN ĐTĐ T2 dùng 2 thuốc uống HĐH, được chẩn đoán NAFLD trong vòng 3 tháng, chia 2 nhóm:

- Metformin + Dapagliflozin (n=50)
- Metformin + DPP4-i (n=52)



Choi et al. Endocrinol Metab (Seoul). 2018 Sep; 33(3): 387–394.)

Dapagliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTĐ typ 2. Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam

* Dapagliflozin được chỉ định cho điều trị Đái tháo đường typ 2

Hiệu quả cải thiện tình trạng gan nhiễm mỡ của Dapagliflozin vs. Pioglitazone & Sitagliptin



	Before administration	After administration	P-value
Dapagliflozin	1.12 (0.59-1.22)	0.97 (0.32-1.01)	0.016
Pioglitazone	1.14 (0.49-1.28)	0.80 (0.41-1.06)	0.011
Sitagliptin	1.07 (0.59-1.22)	1.05 (0.43-1.27)	0.455

Table 5. Changes in APRI index after different treatment interventions

- ✓ Làm giảm có ý nghĩa chỉ số APRI liên quan đến cải thiện đáng kể tình trạng gan nhiễm mỡ
- ✓ Chỉ số APRI được cải thiện đáng kể ở nhóm **dapagliflozin** (1.12 vs. 0.97, **p=0.016**) và ở nhóm **pioglitazone** (1.14 vs. 0.80, **p=0.011**), trong khi không có cải thiện ở nhóm **sitagliptin** (1.07 vs. 1.05, **p=0.455**)

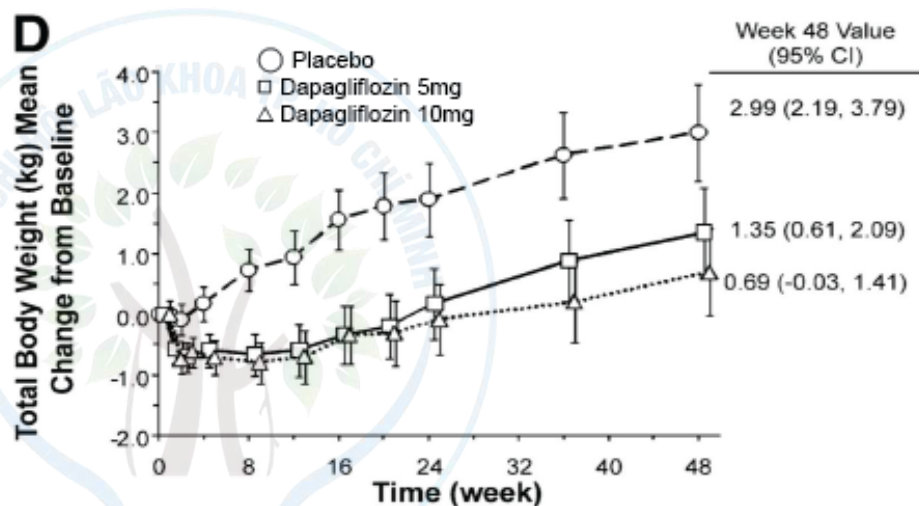
Theodoros Peppas et al. Diabetologia (2017) 60(Suppl 1)

<https://doi.org/10.2337/db18-1235-P>

Dapagliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTĐ typ 2. Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam

Kết hợp pioglitazone + dapagliflozin ít tăng cân hơn pioglitazone đơn trị

- BN ĐTĐ T2 chưa dùng thuốc hoặc dùng Met, SU, Pio
- 10 tuần chỉ dùng Pio, chỉnh liều tối ưu
- Chia 3 nhóm: Thêm Placebo, Dapa 5mg và Dapa 10mg trong 48 tuần



Sample size per time point

Placebo	139	125	138	136	134	124	115	108	105	100	69
Dapa5 mg	140	126	136	137	132	133	132	126	123	117	89
Dapa10 mg	140	128	138	136	137	134	131	125	124	119	108

Dapagliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTĐ typ 2. Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam
Rosenstock JDiabetes Care 35:1473-1478, 2012

Tóm tắt khuyến cáo điều trị NAFLD AASLD 2023

Disease Modifying Interventions

- Bn thừa cân/béo phì cần chế độ ăn thiếu calo; hạn chế carbohydrat và mỡ bão hòa; tăng thức ăn giàu chất xơ và mỡ không bão hòa
- Tăng hoạt động thể lực đến mức có thể
- Bariatric surgery cần xem như một lựa chọn điều trị cho bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn phẫu thuật giảm cân chuyển hóa (BMI $\geq 40\text{kg/m}^2$ hoặc $\geq 35\text{kg/m}^2$ có bệnh đồng mắc)

Off-label use of approved medications for comorbid conditions

- **Pioglitazone** improves NASH and can be considered for patients with NASH in the context of patients with T2DM .
- **Semaglutide** can be considered for its approved indications (T2DM/obesity) in patients with NASH as it confers a cardiovascular benefit and improves NASH.
- **Vitamin E** can be considered in select individuals as it improves NASH in some patients without diabetes.
- **Statins** are safe and recommended for CVD risk reduction in patients with NAFLD across the disease spectrum, including compensated cirrhosis.
- Hypertriglyceridemia can be managed through lifestyle changes and supplementation with **omega-3 fatty acids, icosapent ethyl, or fibrates.**

Other considerations

- Improvement in ALT or reduction in liver fat content by imaging in response to an intervention may indicate histological improvement in disease activity.

Rinella et al. *Hepatology* ():10.1097/HEP.000000000000323, March 17, 2023.



Quản lý NAFLD trên BN ĐTD - 2023

- Béo phì, kháng insulin đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh NAFLD và nguy cơ tiến triển đến xơ gan
- Điều trị NASH trên BN ĐTD típ 2 tập trung vào mục tiêu kép: Điều trị tăng đường huyết và béo phì
- Phát hiện và điều trị sớm NAFLD là cơ hội tốt nhất để ngăn chặn xơ gan
- Lưu ý ưu tiên lựa chọn thuốc hạ ĐH có tác dụng giảm cân: GLP-1 RA và SGLT2-i

Deapgliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTD típ 2. Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam

Tóm tắt về điều trị NAFLD trên BN ĐTĐ

- Điều trị theo cơ chế bệnh sinh nhằm tới kiểm soát ĐH, giảm kháng insulin, điều trị béo phì, giảm viêm và giảm xơ hóa.
- Các biện pháp có hiệu quả: Giảm cân bằng chế độ ăn, thuốc, phẫu thuật; tăng vận động thể lực
- Chưa có thuốc điều trị NAFLD được FDA chấp thuận
- Điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch chuyển hóa đi kèm: tăng huyết áp, statin, kiểm soát đường huyết,...
- Các thuốc cải thiện yếu tố nguy cơ tim mạch và giảm NAFLD trên BN ĐTĐ típ 2: Pioglitazone, GLP-1 RA, ức chế SGLT-2

Thêm khảo thông tin kê toa các thuốc tại Việt Nam

Xin trân trọng cảm ơn!