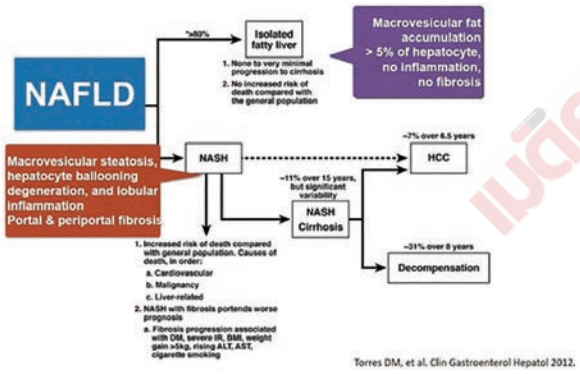
MEGA We care

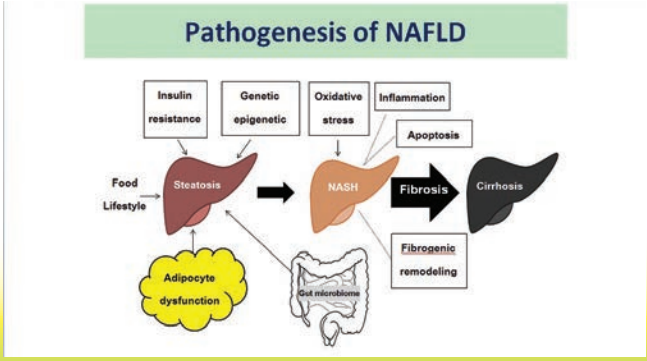
Diagnosis and management in NAFLD

โดย ผศ.พญ.ธนิตา สุทธิชัยมงคล
หัวหน้าสาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น



สำหรับโรคที่สัมพันธ์กับ NAFLD พบที่อวัยวะอื่น ๆ ด้วย เนื่องจากการที่มีไขมันที่ตับบ่งบอกถึงการมี visceral fat ไปสะสมที่อวัยวะอื่น ๆ ด้วย เช่น Cardiovascular disease, OSA, เบาหวาน, PCOS เป็นต้น

Pathogenesis



ส่วนใหญ่เกิดจากการรับประทานอาหาร หรือ lifestyle ของคนไข้ที่ไม่เหมาะสม นอกจากนี้ ยังเกิดจาก Insulin resistance, Adipocyte dysfunction, Genetic, Epigenetic และ Gut microbiome ประกอบกันจนนำไปสู่ Hepatic steatosis และเมื่อไขมันเกาะสะสมต่อไปมากขึ้นก็จะนำไปสู่ตับอักเสบ (NASH) โดยกระบวนการเกิดมีทั้งกระบวนการของ Inflammation, Apoptosis และ Fibrogenic remodeling จนเกิดเป็นพังผืด (Fibrosis) ตามมา และนำไปสู่ Cirrhosis ในที่สุด

Symptom and sign

ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการหรืออาจมีปวดท้องบริเวณ RUQ แบบ Nonspecific และจะมักพบ Abnormal ALT ในคนไข้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยง เช่น Type II DM, Obesity, Dyslipidemia, Metabolic syndrome หรืออาจพบโดยบังเอิญจากการอัลตราซาวนด์ นอกจากนี้ เราควรตรวจร่างกาย โดยดู sign ของ chronic liver disease หรือ cirrhosis ด้วยเสมอ

Diagnosis and assess severity

เราจะประเมินดูว่ามีไขมันในตับจาก imaging, histology ร่วมกับการซักประวัติว่าไม่ได้มี secondary cause อื่น ๆ เพื่อแยกว่าเป็น Isolated fatty liver หรือ NASH หรือ Cirrhosis ไปแล้ว โดยเราจะประเมินเรื่องของ Liver fibrosis ด้วยเสมอ เนื่องจากสัมพันธ์กับ long-term outcomes ซึ่งหากพบว่า fibrosis นั้นมีมาก outcome มักจะไม่ดี

เราจะประเมิน severity อย่างไร?

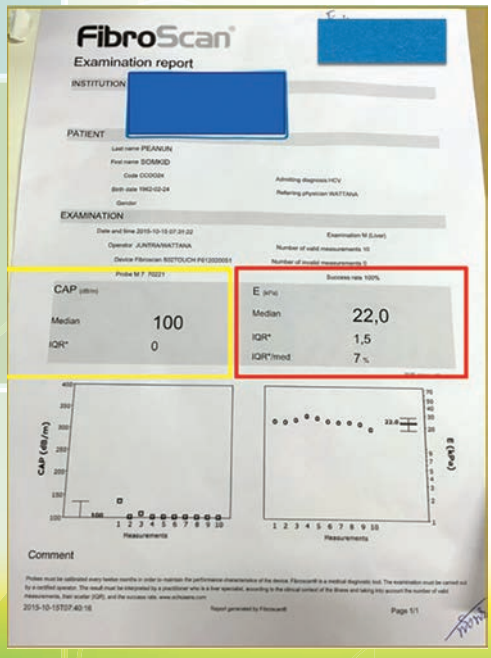
สามารถทำได้หลายวิธี ทั้งจาก Liver biopsy แต่ข้อเสีย คือ เป็นวิธีที่ invasive, การทำ Transient Elastography, การเจาะเลือดดู Serum marker, ในระยะหลังที่เริ่มเป็นที่นิยม ได้แก่ การทำ MRI โดยมีทั้ง MRE ที่สามารถประเมินได้ทั้งตับและ fibrosis ส่วนอีกชนิด คือ MRI-PDFF ช่วยในการประเมินไขมันในตับได้

- Liver biopsy

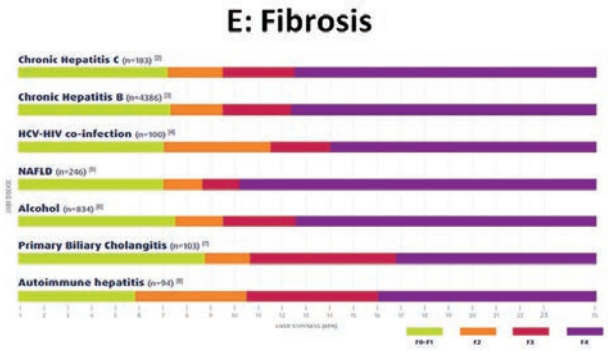
เป็น Gold standard ข้อดี คือ สามารถช่วยแยกสาเหตุอื่นออกไปจากการดูทาง histology แต่ข้อเสีย คือ invasive และมี mortality 0.01% สำหรับในการประเมิน liver biopsy นิยมใช้ SAF score โดยประเมิน 3 อย่าง ได้แก่ Steatosis (S0-3, S=0 คือ ไม่มีไขมัน, S=3 คือ มีไขมันในระดับรุนแรง), Activity (A0-4), Fibrosis (F0-4) แต่มีข้อถกเถียงเรื่องของการทำ biopsy ว่าอาจมีการเจาะในตำแหน่งที่ไขมันไม่เท่ากันทั้งตับ ส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ ทำให้การศึกษาในระยะหลังจึงนิยมใช้ MRI เนื่องจากสามารถประเมินเนื้อตับได้ทั่วทั้งตับและไม่ invasive

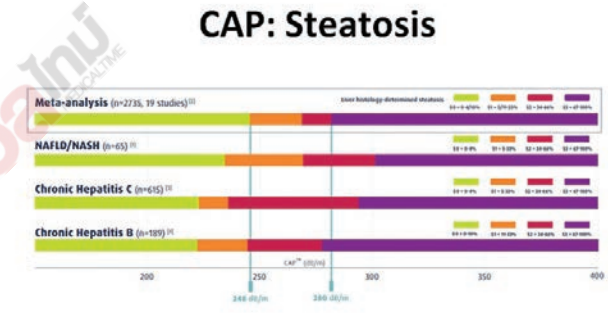
- Transient Elastography

หรือที่นิยมเรียก Fibro scan® หลักการ คือ ใช้คลื่นอัลตราซาวนด์ส่งคลื่นไปที่ตับและประเมินคลื่นที่กลับมา หากตับที่มี fibrosis มาก ความเร็วที่ถูกส่งกลับมาจะสูง ซึ่ง Elastography (E) ใช้ประเมิน Fibrosis ส่วน Controlled Attenuation Parameter (CAP) ใช้ประเมิน steatosis หรือไขมัน ซึ่ง Fibroscan บางรุ่นอาจใช้ประเมินได้เพียง Fibrosis แต่ขณะที่บางรุ่นสามารถประเมินได้ทั้ง Fibrosis และ Steatosis เพราะฉะนั้นหากมีคนไข้ที่สงสัย NASH เราควรใช้ Fibroscan ชนิดที่สามารถประเมินได้ทั้ง 2 แบบ



สำหรับ Fibroscan ตัวอย่าง ในช่อง CAP และ E เราจะพิจารณาตรงค่า Median เป็นหลัก และนอกจาก NASH แล้วก็ยังใช้ได้ในอีกหลายโรค เช่น Viral hepatitis, Alcohol เป็นต้น และแต่ละโรคก็จะมี cut point ที่แตกต่างกัน ส่วน CAP ก็จะมี cut point แต่ละโรคแตกต่างกันเช่นกัน





- Serum marker

เป็นการเจาะเลือด โดยที่นิยมใช้ประเมิน คือ NAFLD Fibrosis Score (NFS), Aspartate aminotransferase-to-platelet-ratio index (APRI), Fibrosis-4 score (FIB-4), BARD score พวกนี้ใช้ detect cirrhosis ได้ดี แต่หากเป็นระยะแรก ๆ อาจแปลผลไม่ได้เช่นกัน อีกชนิด คือ FibroMax® สามารถประเมินได้ทั้ง fibrosis และ fat สำหรับตัวอย่างของ NAFLD fibrosis score ใช้ parameter ได้แก่ อายุ, BMI, IGF/diabetes, AST, ALT, Platelet, Albumin โดยใช้โปรแกรมคำนวณค่าออกมา หากได้ค่า NAFLD ที่มี Correlated fibrosis severity เท่ากับ F0-F2 ถือว่ามีความรุนแรงน้อย แต่ถ้าได้ค่าที่สูง Correlated fibrosis severity เท่ากับ F3-F4 ก็ถือว่ามีความเสี่ยงที่จะเป็นตับแข็ง

Management of NAFLD

ประกอบไปด้วย Lifestyle modification เป็นสิ่งสำคัญที่สุด, การให้ยา, Microbiota ในปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มมากขึ้น และ Bariatric surgery เป็นการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก

โดยในที่นี้จะเน้นที่ Lifestyle modification และการให้ยาเป็นหลัก

โดยเมื่อรักษาแล้วเราจะประเมินผลการรักษา (outcome) ซึ่งดูได้จาก Resolution of NASH คือ มี steatosis และ inflammation ที่ลดลง และ Fibrosis reversal คือ มีพังผืดลดลง ทำให้ลดโอกาสการเกิด cirrhosis และเสียชีวิตตามมา

- Lifestyle modification

ได้แก่ การลดน้ำหนัก โดยมีการศึกษาที่เป็น meta-analysis พบว่าที่ลดน้ำหนักได้ ≥ 5% จาก baseline สามารถลด hepatic steatosis (HS) ได้ ถ้าได้ ≥ 7% จาก baseline สามารถลด inflammation ได้ ส่วน ≥ 10% จาก baseline ก็จะช่วยลด fibrosis ได้ เช่น คนไข้หนัก 100 kg ก็จะแนะนำให้ลด 5-10 kg ภายใน 6 เดือน ในเรื่องของการรับประทาน แนะนำให้ลด Caloric intake อย่างน้อย 30% หรือประมาณ 750-1,000 kcal/วัน จะช่วยลด insulin resistance และลดไขมันในตับได้ ปัจจุบันมีความนิยมในการทำ Intermittent fasting (IF) หรือ Ketogenic diet ก็มีการศึกษาที่เป็น Systematic review ของ Yin และคณะ ดูว่าการทำ IF นั้นได้ประโยชน์หรือไม่ พบว่า จากการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 6 การศึกษา ในคนไข้ทั้งหมด 417 ราย พบว่าสามารถช่วยลด Body weight, BMI, ALT และ AST ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่สำหรับ Waist circumference, FBS, HOMA-IR, Liver stiffness, TG, TC, LDL และ HDL ไม่ได้แตกต่างกับการไม่ได้ทำ IF อย่างมีนัยสำคัญ โดยสรุปจากการศึกษานี้ คือ IF นั้นอาจช่วยลด Liver enzyme ได้ แต่เรื่องของการลด Liver fibrosis นั้นอาจจะไม่ได้ช่วยมาก มีการศึกษาของ Luukkonen PK และคณะ เกี่ยวกับ Ketogenic diet ในคนไข้ที่เป็น NAFLD พบว่า สามารถช่วยลดได้ทั้ง BMI, BW, Fat mass and free mass, Total body water, Waist and Hip circumference, Glucose, Plasma triglyceride และ insulin sensitivity ที่สำคัญ คือ สามารถช่วยลด Intrahepatic triglyceride ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่สำหรับ Liver stiffness นั้นไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาในการทำ IF สำหรับการดื่มกาแฟ มีการศึกษา meta-analyses 2 การศึกษา รวมทั้งหมด 321 articles พบว่า คนที่ดื่มกาแฟจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด NAFLD ได้น้อยกว่าคนที่ไม่ดื่มอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถลด liver fibrosis ได้ แต่ต้องเป็นกาแฟชนิด Regular coffee และต้องดื่มอย่างน้อย 3 แก้วขึ้นไป/วัน นอกจากนี้ การออกกำลังกาย ควรออกมากกว่า 150 นาที/สัปดาห์ และ 5 ครั้ง/สัปดาห์ และ intensity ควรอยู่ในระดับ moderate โดยได้ทั้ง aerobic หรือ resistance exercise เช่น การปั่นจักรยาน ยกน้ำหนัก โดยสรุปแล้วเราควรทำทั้งการคุมอาหารและออกกำลังกายร่วมกัน

- Medication

ยาที่ใช้ปัจจุบันสามารถช่วยในการยับยั้งกลไกการเกิด NASH ต่าง ๆ ได้แก่ การช่วยลด Insulin resistance, Oxidative stress, Inflammation, Apoptosis และ Fibrosis remodeling สำหรับยาในกลุ่มที่ช่วยลด Insulin resistance ได้แก่ กลุ่ม Peroxisome proliferator-activator receptor (PPAR) agonists เช่น Thiazolidinediones (PPAR), Lanifibranor (Pan-PPAR) หรือ กลุ่ม Farnesoid X receptor (FXR) agonist ได้แก่ Obeticholic acid และกลุ่ม Incretin based therapyได้แก่ GLP-1 receptor agonist พบว่าช่วยลดน้ำหนักได้ สำหรับยาในกลุ่มที่ช่วยลด Oxidative stress ได้แก่ ยา Anti-oxidants เช่น วิตามิน E

มีการศึกษาที่เป็น Systematic review ของ Singh S และคณะ โดยรวบรวม 9 RCT ในคนไข้ 964 ราย พบว่า Thiazolidinediones นั้นไม่ได้ช่วยลด fibrosis แต่สามารถช่วยลด Ballooning degeneration, Steatosis และ Lobular inflammation ได้ **ส่วนวิตามิน E พบว่าไม่สามารถลด fibrosis แต่สามารถลด Ballooning degeneration และ Steatosis ได้** มีการศึกษาเกี่ยวกับ Pioglitazone ในคนไข้ที่เป็น NAFLD และเป็น PreDM หรือ Type II DM ของ Cusi K และคณะ พบว่าสามารถช่วยลด Primary outcome (NAS score) ได้ ส่วน Secondary outcome นั้นสามารถช่วยเรื่อง Resolution of NASH, Inflammation, Ballooning แต่ไม่สามารถช่วยเรื่องของ fibrosis ได้เช่นกัน นอกจากนี้ ยังพบว่ามี side effect ที่สำคัญ คือ weight gain อีกด้วย ฉะนั้น **การเลือกให้วิตามิน E อาจเหมาะกว่าในรายที่ต้องการคุมน้ำหนัก แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาการให้วิตามิน E ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นเบาหวาน**

มีการศึกษาของ Francque SM และคณะ เป็น RCT ตีพิมพ์ 2021 ของ Pan-PPAR agonist อยู่ในช่วง Phase 2b ในคนไข้ 247 ราย พบว่า Lanifibranor 1,200 mg สามารถช่วยลด SAF-A score, NASH และ fibrosis ได้

สำหรับยาในกลุ่ม Farnesoid X receptor (FXR) agonist ได้แก่ Obeticholic acid มีการศึกษา RCT ที่เป็น Phase 3 ของ Younossi ZM และคณะ ในคนไข้ 931 ราย พบว่าสามารถช่วยเรื่องของ fibrosis แต่ในแง่ของ NASH นั้นอาจจะไม่ได้ช่วยมากนัก โดยขนาดยาที่สามารถช่วยเรื่องของ fibrosis ได้ คือ Obeticholic acid 25 mg อย่างไรก็ตาม ปัญหาที่พบได้บ่อยในกลุ่มนี้ คือ อาการคัน โดยเฉพาะขนาด 25 mg พบอาการคันในคนไข้ถึง 51%

ยากลุ่ม Incretin based therapy ได้แก่ Glucagon-like peptide 1(GLP-1) agonist เช่น Liraglutide, Semaglutide และ Dipeptyl dipeptidase 4(DPP-4) inhibitor เช่น Sitagliptin มีการศึกษาเกี่ยวกับ Liraglutide ของ Armstrong MJ และคณะ ในคนไข้ 26 ราย พบว่า Resolution of NASH

ของคนไข้ในกลุ่มที่ใช้ Liraglutide ดีกว่ากลุ่ม Placebo อย่างมีนัยสำคัญ แต่จำนวนคนไข้ที่ใช้ในการศึกษามีปริมาณน้อย อาจยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม ส่วน Semaglutide มีการศึกษาที่เป็น RCT ของ Newsome PN และคณะ ในคนไข้ 320 ราย พบว่า Semaglutide สามารถช่วยเรื่อง Resolution of NASH โดยที่ไม่มี worsening liver fibrosis แต่ไม่ได้ช่วยเรื่อง liver fibrosis เช่นเดียวกันอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้อาเจียน ท้องผูก

นอกจากนี้ มีการศึกษาที่เป็น Meta-analysis ของ Mantovani A และคณะ เกี่ยวกับยาในกลุ่ม GLP-1 agonist พบว่า ยาในกลุ่มนี้สามารถลด ALT, Liver fat นอกจากนี้ยังช่วยเรื่อง NASH resolution โดยที่ไม่มี worsening of fibrosis แต่ก็ยังไม่ช่วยในเรื่องของ fibrosis ด้วยเช่นกัน

ส่วนกลุ่มสุดท้าย คือ Sitagliptin ก็มีการศึกษาแล้วว่าไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาคนไข้ NAFLD

Summary medications for NASH

	Reduction NAS score	Resolution of NASH	Reducing liver fat	Fibrosis
Pioglitazone	yes	yes	yes	no
Lanifibranor	yes	yes		yes
Obeticholic acid	yes	no		yes
Liraglutide		yes		
Semaglutide		yes		no
Vitamin E	yes	no	yes	no
Cenicriviroc	On going phase III trial	(AURORA)		

สรุป ยาหลายชนิด เช่น Pioglitazone, Vitamin E สามารถลด NAS score ได้ แต่ในแง่ของ fibrosis อาจจะไม่ได้ช่วยมากนัก ในขณะที่กลุ่ม Pan-PPAR นั้นอาจต้องรอการศึกษาอื่น ๆ เพิ่มขึ้น

สำหรับ Recommendation ในการให้ยาจาก AASLD (2018) แนะนำให้ Vitamin E 800 IU ต่อวัน ในคนไข้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานแต่ได้รับการยืนยันแล้วว่าเป็น NASH ที่ไม่มี cirrhosis สำหรับ Pioglitazone แนะนำให้ 30 mg ต่อวัน พิจารณาให้ได้ทั้งในรายที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน สำหรับ EASL (2016) และ Asia-Pacific (2017) นั้นคล้ายคลึงกัน แต่เป็นเพียงคำแนะนำยังไม่มีข้อสรุปเรื่องการให้ยาที่ชัดเจน ดังนั้น โดยหลักแล้วควรเริ่มที่การปรับพฤติกรรมเป็นสิ่งแรก และหากผลการรักษายังไม่บรรลุเป้าหมายก็อาจพิจารณาในการให้ยาช่วยแก่คนไข้ต่อไป

เคสคนไข้ตัวอย่าง

เคสที่ 1 ผู้ป่วยชาย อายุ 35 ปี U/D : Dyspepsia, constipation, FIT positive since 2019 เลยมาส่องกล้อง พบ H. pylori ก็ได้รับการรักษาแล้ว มี BMI 24.9 kg/m^2 และจากผลเลือดก่อนการส่องกล้องพบ Alb 5.1, TB 1.0 mg/dL, AST 85 U/L (0-33), AST 46 U/L (0-40), ALP 85 U/L เจาะ HBsAg negative, Anti-HCV negative ไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ ส่วน U/S พบ fatty liver คำนวณ NFS ได้ -5.85 (F0-F2) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่น่ามี fibrosis จึง Diagnosis: NAFLD

	19/10/62	27/8/63	28/1/64	20/5/64	16/9/64
Medication			**Vitamin E 800 IU**	**Vitamin E 400 IU**	**Vitamin E 400 IU**
BW (kg)	**72**	**70**	**68.6**	**68**	**66**
ALT (0-33 U/L)	**85**	**51**	**48**	**32**	**33**
AST (0-46 U/L)	**46**	**29**	**31**	**21**	**21**

แนะนำคนไข้ให้ทำ Lifestyle modification ลดน้ำหนัก ออกกำลังกาย จนคนไข้น้ำหนักลด และ liver enzyme ลดลงตามภาพ แต่ก็ยังสูงอยู่ จึงให้ Vitamin E 800 IU เสริม ทำให้ liver enzyme ลดลง แต่เนื่องจากคนไข้มีปัญหาเรื่อง Financial problem จึงขอลดเหลือ 400 IU ควบคู่กับการลดน้ำหนักต่อ แต่ก็ยังสามารถลด enzyme ลงต่อได้

เคสที่ 2 ผู้ป่วยหญิง อายุ 41 ปี U/D : Grave disease ได้รับการรักษาจนเป็น Euthyroid แล้ว, GERD มี BMI 27 kg/m^2 และไม่ดื่มแอลกอฮอล์ และเจาะเลือด checkup พบมี Alb 4.5, TB 0.5 mg/dL, ALT 55 U/L(0-25), AST 41 U/L(0-32), ALP 66 U/L, FBS 114 mg/dL เจาะ HBsAg negative, Anti-HCV negative, ANA negative ทำ U/S พบ severe fatty liver คำนวณ NFS ได้ -2.84 (F0-F2) จึง Diagnosis: NAFLD with obesity

	15/7/64	18/8/64	23/9/64
Medication	**Vitamin E 800 IU**	**Vitamin E 800 IU**	**Vitamin E 800 IU**
BW	**70**	**70**	**70**
ALT (0-25 U/L)	**55**	**42**	**20**
AST (0-32 U/L)	**41**	**27**	**19**

การรักษาในรายนี้จึงเริ่มต้นเช่นเดิมด้วยการ**ทำ Lifestyle modification โดยการลดน้ำหนัก** แต่รายนี้**พบปัญหาในการลดน้ำหนักทำให้ไม่สามารถลดน้ำหนักได้จึงเริ่มให้ Vitamin E 800 IU ในครั้งแรก หลังการให้ยาพบว่า liver enzyme ลดลงหลังจากนัดติดตามอาการใน 1 เดือน และค่อย ๆ ลดลงจนอยู่ในเกณฑ์ปกติ** อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการให้ยาในรายนี้จะช่วยลด liver enzyme ได้ แต่ระยะยาวก็ควรแนะนำให้คนไข้ลดน้ำหนักลงให้ได้เพื่อลดการเกิด liver fibrosis ต่อไปในอนาคต