

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD): Diagnostik og behandling

Forfattere og korrespondance

Henning Grønbæk (tovholder), Peter Thielsen, Konstantin Kazankov, Sara Heebøll, Sanne Dam Larsen; Synne Semb; Lars Peter Skovgaard Larsen; Peter Holland-Fischer; Thøger Thøgersen; Jens Meldgaard Bruun (Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Adipositasforskning). Korrespondance: Professor Henning Grønbæk, Medicinsk Hepatogastroenterologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: henngroe@rm.dk

Status

Første udkast:	01.07.2016
Diskuteret på Hindsgavl:	27.08.2016
Korrigeret udkast:	20.01.2017
Endelig guideline:	20.01.2017
Guideline skal revideres senest:	21.01.2021

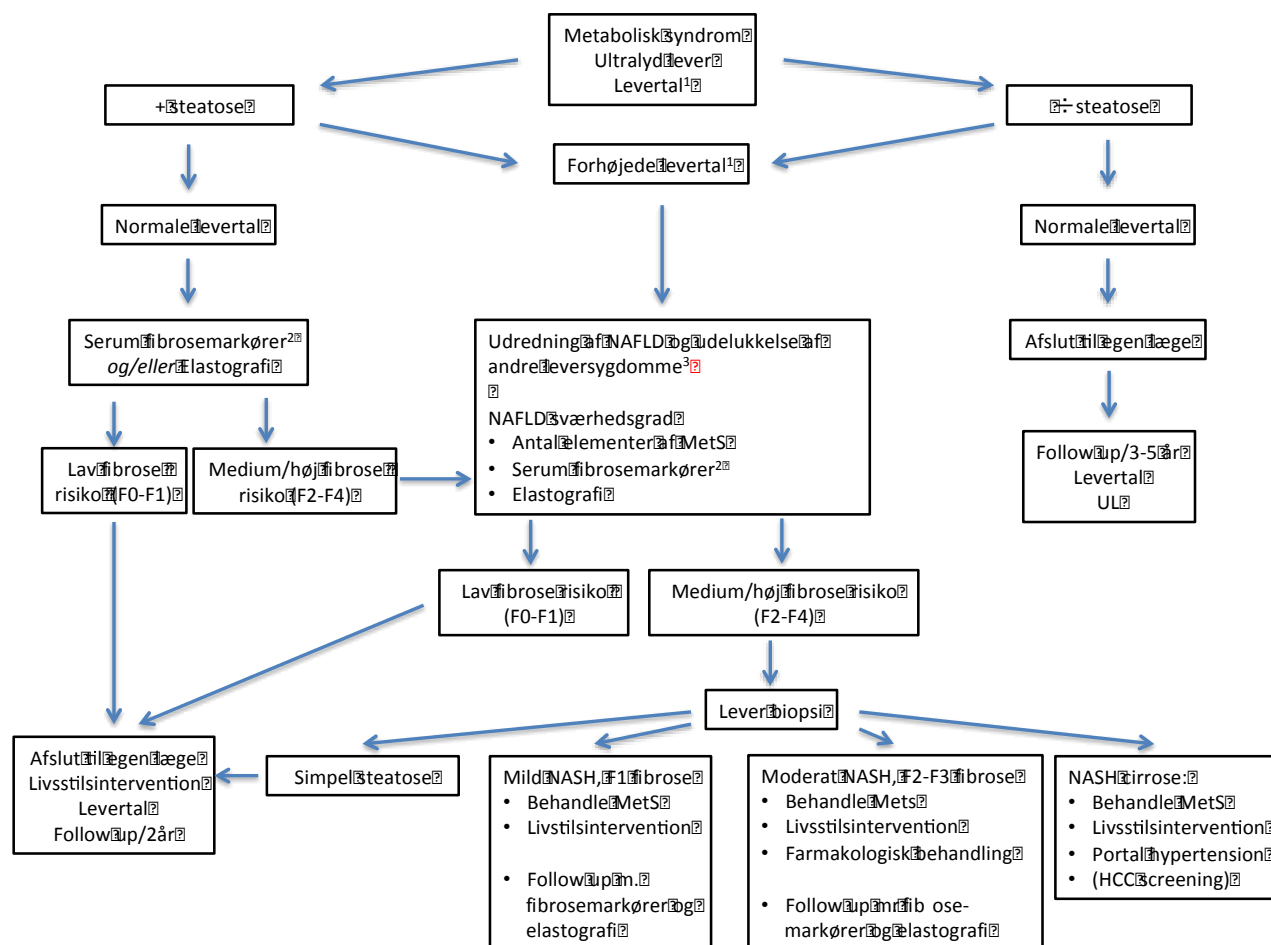
Afgrænsning af emnet

Non-alkoholisk fedtleversygdom (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) er den hyppigste leversygdom i den vestlige verden. NAFLD omfatter spektret fra simpel steatose (Non-Alcoholic fatty liver, NAFL) til steatohepatitis (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH). Patienter med NASH kan udvikle fibrose (der kan progrediere til cirrose) og primær leverkræft (HCC). Det er vigtigt at diagnosticere NASH og vurdere behov for behandling. Denne guideline omhandler diagnosticering og behandling af NAFLD. Guidelinen omhandler ikke andre former for fedtleversygdom, f.eks. sekundært til alkohol, toksisk/medikamentel påvirkning eller sult/malnutrition.

Quick-guide

- NAFLD skal mistænkes ved udredning for transaminasæmi og steatose påvist ved UL. Risikofaktorer for metabolisk syndrom (MetS) bør identificeres og alkoholoverforbrug samt andre differential diagnoser udelukkes.
- Patienter med MetS bør udredes for NAFLD.
- Simpel steatose (NAFL) påvirker ikke dødelighed mens NASH (særligt ved fibrose \geq F2) er associeret med øget leverrelateret morbiditet og mortalitet.
- Jo højere alder og jo flere risikofaktorer for MetS des større er risikoen for fibrose.
- Serum fibrose scores (FIB-4 og NAFLD fibrosis score) og elastografi kan benyttes til at vurdere risiko for NASH og fibrose.
- Leverbiopsi anbefales til diagnostisk vurdering af patienter med høj risiko for NASH og differentialdiagnoser.
- Leverbiopsi er den eneste metode, der sikkert kan skelne NAFL fra NASH og kvantitere fibrosegraden. Det anbefales at den histologiske vurdering støtter sig til "Steatosis, Activity and Fibrosis" (SAF) score i diagnosticering og NAFLD Activity Score (NAS) til vurdering af behandlingseffekt og opfølgning.
- Den primære behandling af NAFLD består af livsstilsændring (kost og motion) med henblik på vægttab og bedring af MetS. Vægttab $>3-10\%$ reducerer graden af steatose ($>3\%$), inflammation ($>5-10\%$) og fibrose ($>10\%$).
- Der foreligger ikke sikker evidens for, at medicinsk behandling har gavnlig effekt på kliniske endepunkter. Medicinsk behandling kan overvejes til behandling af NASH ved insufficient effekt af livsstilsintervention ved: i) fibrose \geq F2, ii) øget risiko for progression af fibrose (alder >50 år, MetS, øget ALAT), eller iii) udtalt necroinflammatorisk aktivitet. Vitamin E kan overvejes til patienter uden diabetes. Til NASH patienter med diabetes kan overvejes pioglitazon under hensyntagen til risiko for bivirkninger inklusive vægtøgning, kongestiv hjertesygdom, blærecancer og frakturer.
- Bariatrisk kirurgi overvejes hvis ovenstående behandlinger er uden tilstrækkelig effekt og patienten i øvrigt opfylder kravene til bariatrisk kirurgi.
- Behandling af MetS er vigtig for patienter med NAFLD og følger gældende retningslinjer.
- NAFLD er associeret med en øget risiko for udvikling af HCC, men der er ikke sikker evidens for screening for HCC.

Figur 1: Flowchart for udredning af patienter med mistanke om NAFLD/NASH



1) Levertal: ALAT, ASAT, γ -Glutamyltransferase (γ -GT).

2) Serum fibrose markører (se Tabel 1 Appendiks): FIB-4, NAFLD Fibrosis Score (ELF, FibroTest).

3) Vejledning for udredning af NAFLD patienter.

Primær udredning:

- Dispositioner til MetS (diabetes, hypertension, hyperlipidæmi, hjertekarsygdom, polycystisk ovarie syndrom)
- Taljemål, højde, vægt, BMI, vægtøgning
- Alkohol indtag: <20 g/dag for kvinder, <30 g/dag for mænd
- Medicin inkl. naturmedicin anamnese
- Hæmoglobin, leukocytter, trombocytter
- Serum total og HDL-cholesterol, triglycerid
- Faste blodsukker, HbA1c, faste insulin/c-peptid
- Udelukkelse af hepatitis B og C infektion
- Jern, ferritin og transferrin (jernmætning)
- Autoimmune markører (IgG, IgM, IgA, glatmuskelcelle antistof, anti-mitokondrie antistof, antinukleære antistoffer)
- Ultralydsskanning af leveren.

Udvidet udredningsprogram:

- Tests for coeliaki og stofskiftesygdom, polycystisk ovarie syndrom;
- Tests for sjældne lever sygdomme hvis relevant (Wilson, α 1-antitrypsin mangel, LAL-D).

Indledning

NAFLD er oftest en langsomt progredierende sygdom og den hyppigste leversygdom i vestlige lande og afficerer 17-46%. Forekomst og sværhedsgrad er øget hos ældre. NAFL uden inflammation og fibrose har en god prognose mens NASH har øget morbiditet og mortalitet (1). Det er primært tilstedeværelsen af fibrose i index leverbiopsien, som er korreleret med øget mortalitet, levertransplantation og leverrelateret sygdom og død (2, 3). Forekomsten af NAFLD følger prævalensen af det metaboliske syndrom (MetS) og syndromets komponenter (taljemål, type 2 diabetes mellitus (type-2 DM), hypertension, dyslipidæmi). NAFLD ses således hyppigere blandt diabetikere og svært overvægtige. Prævalens og incidens af hjertekarsygdom er højere hos NAFLD patienter, og er drevet af sammenhængen mellem NAFLD og komponenter af MetS. Indtag af kalorietæt diæt og manglende motion er associeret med udvikling af NAFLD. Der er en stærk association mellem NAFLD og risiko for udvikling af DM og forbedring af NAFLD har vist at mindske risikoen for udvikling af type-2 DM (4). NAFLD forekommer også hos normalvægtige, og her kan leversygdommen også være progredierende. NAFLD hos normalvægtige eller let overvægtige ses især i udviklingslandene og er ikke nødvendigvis ledsaget af MetS (5).

Risikoen for udvikling af HCC ved NASH varierer fra 0,25% til 7,6% over 5 år. Patienter med NASH-associeret HCC er ældre og har hyppigere ko-morbiditet på diagnose tidspunktet. Amerikanske studier rapporterer en HCC incidens på 2,6% hos patienter med NASH-cirrose og med stigende incidens. Et amerikansk populations studie af HCC patienter viser at ca. 60% af HCC tilfælde optræder ved NAFLD og at NAFLD er den næsthypigste indikation for HCC-relateret levertransplantation (6). Der er ikke evidens for systematisk HCC screening i denne store risikopopulation eller NASH cirrose patienter (7).

Definitioner

NAFLD er karakteriseret ved en øget mængde af fedt i leveren (>5%) og er associeret med insulin resistens (IR) som led i MetS (Tabel 1). NAFLD omfatter to kliniske enheder: 1) Simpel steatose (NAFL), hvor der alene er fedtophobning i leveren uden eller med kun let lobulær inflammation og 2) NASH, hvor der udover steatose ses hepatocyt ballooning samt lobulær inflammation med risiko for udvikling af fibrose, cirrose samt HCC. (Tabel 1) (7).

Tabel 1	Karakteristika
NAFLD	Kan være NAFL eller NASH. Associeret med MetS inclusive <ul style="list-style-type: none"> • Taljemål >94/>80 cm for mænd/kvinder; • Blodtryk >130/85 mmHg eller i behandling for hypertension; • Faste glukose >5.6 mmol/L eller i behandling for diabetes; • Serum triglycerid >1.7 mmol/L; • HDL kolesterol <1.0 (mænd)/<1.3 mmol/L (kvinder).
NAFL	Godartet prognose. Histologisk enten ren (simpel) steatose eller steatose og mild lobulær inflammation.
NASH	Øget lever-associeret mortalitet og morbiditet. Øget risiko for alvorlig hjertesygdom. Histologisk ses steatose, hepatocyt ballooning, lobulær inflammation. Fibrosegrad kan være ingen (F0), let (F1), signifikant (\geq F2), bro-fibrose (\geq F3) eller svarende til cirrose (F4).
Differentialdiagnoser	Hyppige <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol; • Toksisk/medikamentel (bl.a. prednisolon, østrogen, tamoxifen);

	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk hepatitis B eller C; <p>Mindre hyppige</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hæmokromatose; • Autoimmun hepatitis; • Alfa-1 antitrypsin mangel; • Cøliaki; • Wilson's sygdom; • A-/hypo-betalipoproteinæmi; • Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-d); • Hypothyreoidisme; • Parenteral ernæring.
--	---

Tabel 2. Evidensniveau		Evidensniveau	Anbefaling
Hvilken billedteknik anbefales til at stille diagnosen leversteatose?	Ultralydskanning kan anvendes	1b	A
	MR spektroskopi eller kvantitativ MR proton-densitet fedt fraktion har højere sensitivitet og specificitet end UL, men anbefales ikke rutinemæssigt.	1b	A
Hvornår skal man mistænke NAFLD og NASH?	Det anbefales at screene patienter med IR/MetS for NAFLD. Risiko for NAFLD øges successivt jo flere risikofaktorer for MetS som er til stede.	1b	A
	Diagnosen kræver udelukkelse af andre årsager til lever steatose eller leverpåvirkning (Tabel 1).	1b	A
	Diagnosticeringen af NASH giver vigtig prognostisk viden om risikoen for progression af sygdom, behov for monitorering og behandlings indikation.	1b	A
Anvendelse af leverbiopsi i diagnosen NAFL/NASH?	Leverbiopsi er eneste sikre metode til at skelne NAFL fra NASH og vurdere fibrosegrad. Ved øget risiko for NASH anbefales leverbiopsi.	1b	A
	Det anbefales, at støtte sig til SAF score mhp. at stille diagnosen og Kleiner fibrose score til at vurdere graden af fibrose. NASH diagnosen stilles ved en leverbiopsi, der viser steatose, hepatocyt ballooning og lobulær inflammation.	1b	A
	NAS score anbefales til vurdering af behandlingseffekt og opfølgning når NASH diagnosen er stillet.	1b	A

Hvilke non-invasive metoder kan anvendes til vurdering af graden af fibrose ved NASH?	Sammensatte fibrose scores (FIB-4 og NAFLD fibrosis score) og elastografi kan anvendes til at identificere patienter med lav eller høj risiko for betydende fibrose og til at monitorere fibrosegraden.	1b	A
	Hos patienter med høj risiko for progression af fibrose anbefales leverbiopsi (se ovenfor).	2b	B
	Fibrose scores og samtidig elastografi styrker muligvis den diagnostiske nøjagtighed.	2a	B
Kan livsstilsintervention anvendes ved NAFLD	Vægttab opnået via livsstilsintervention (kost og motion) anbefales som den primære behandling af NAFL og NASH.	1b	A
	Hos nogle patienter med NASH kan vægttab på mindst 7% medføre reduktion af fibrose.	1b	A
	Der er ikke evidens for fysisk træning uden kostændring til behandling af NASH.	1b	A
Hvilken farmakologisk intervention kan anvendes til behandling af NAFLD?	Der er ikke evidens for farmakologisk behandling af patienter med NAFL.	2c	B
	Medicinsk behandling af NASH kan overvejes ved fibrose \geq F2 eller risikofaktorer (DM, MetS, ALAT forhøjelse eller betydende necroinflammation).	2b	B
	Vitamin E behandling (800 IU/dag) kan overvejes under hensyntagen til risiko for prostata cancer.	2b	B
	Pioglitazon (30-45 mg/dag) kan overvejes til behandling samtidig diabetes under hensyntagen til risiko for bivirkninger inklusive vægtøgning, kongestiv hjertesygdom, blærecancer og frakturer.	2a	B
	Det er uafklaret hvor længe behandling bør pågå og hvilke metoder, der egner sig til behandlingsmonitorering. Man kan overveje at stoppe behandlingen, hvis der ikke ses fald i ALAT hos patienter med transaminasæmi ved behandlingsstart.	3B	B
	Non-farmakologisk og farmakologisk behandling af komorbiditet anbefales vedrørende diabetes, hypertension, hyperlipidæmi, overvægt og iskæmisk hjertesygdom.	2a	A

	Der er ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale rutinemæssig behandling med obeticholsyre (FXR agonist) eller liraglutid (GLP-1 analog).	3B	C
Kan bariatrisk kirurgi anvendes i behandling af NASH?	Der er ikke sikker evidens for at tilbyde bariatrisk kirurgi til patienter med NASH med mindre patienterne opfylder de accepterede kriterier.	2a	B

I henhold til Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1

Hvornår skal man mistænke NAFLD og hvorledes skelner man mellem NAFL og NASH?

NAFLD bør mistænkes ved tilfældigt fund af transaminasæmi i screeningsblodprøver, leversteatose ved abdominal UL undersøgelse, eller ved forekomsten af tilstande som er ledsaget af øget risiko for NAFLD; primært faktorer, der indgår i MetS (Tabel 1). NAFLD er oftest asymptomatisk eller viser sig ved uspecifikke symptomer som træthed og abdominalt ubehag (8). Med mindre patienten har udviklet tegn på levercirrose er den objektive undersøgelse ofte normal fraset mulig hepatomegali. MetS er tæt forbundet med NAFLD med IR som fællesnævner. Forekomsten af MetS er afgørende for at identificere patienter i fare for at udvikle NAFLD og NASH. NASH forekommer således væsentligt hyppigere hos patienter med MetS (9, 10), og hos patienter med NAFLD har ca. 30% MetS og >90% har mindst en af risikofaktorerne. Således bør fund af NAFLD føre til udredning for MetS og omvendt. Den objektive undersøgelse bør indeholde vurdering af ernæringstilstand med måling af taljemål, højde og vægt for udregning af BMI, tegn på IR i form af acanthosis nigricans hos unge og tegn på polycystisk ovariesyndrom med hirsutisme og/eller akne hos kvinder. Ved anamnese optagelse, objektiv undersøgelse og blodprøver søges at udelukke andre årsager til leverpåvirkning (Tabel 1). For at skelne mellem NAFLD og alkoholbetinget fedtlever anvendes grænsen for alkoholindtag <30 g/dag for mænd og <20 g/dag for kvinder sv.t. 3 genstande for mænd og 2 for kvinder.

Anvendelse af leverbiopsi til diagnosticering af NASH: Leverbiopsi med histologisk undersøgelse er guldstandard for diagnosen, og kan samtidig gradere og stadieinddele NAFLD. Leverbiopsi er således den eneste metode til sikkert at identificere NASH og fibrosegraden. Patologen vil kunne diagnosticere steatose, der er tilstede når leverbiopsiens fedtindhold overstiger 5%. Steatose graderes fra 1-3 i intervallerne 5-33%, 33-66% og >66% (11, 12). Den histologiske undersøgelse vil endvidere kunne kvantificere graden af levercelleskade (ballooning og apoptose), inflammation (celletype og lokalisation) og fibrose (lokalisering og udbredning). NASH forekommer, når der er samtidig forekomst af steatose, ballooning og lobulær inflammation (7). Disse variabler indgår i sammensatte scores NAFLD Activity Score (NAS) (12) (Appendiks Tabel 3) og "Steatosis, Activity and Fibrosis" (SAF) score (Appendiks Figur 2), som er udarbejdet for at bedre reproducerbarheden. Fibrose graden angives ved Kleiner klassifikationen, der indgår i en modificeret form i SAF score (13, 14). NAS score har i sig selv ikke nogen prognostisk værdi, men er vist effektiv til vurdering af behandlingsrespons. SAF score er enkel at anvende og har øget reproducerbarheden for at stille diagnosen, men er ikke sikkert prognostisk valideret. Anvendelse af non-invasive metoder til diagnosticering af NASH: Der findes ingen validerede non-invasive metoder til at skelne NAFLD og NASH. Der er udviklet flere sammensatte scores, men disse er typisk dårlige til at skelne mellem NASH og ikke-NASH eller ikke validerede. For en samlet liste henvises til EASL guideline (7). Både alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og gamma-glutamyltransferase (GGT) kan være forhøjet, men niveauet relaterer sig kun dårligt til sværhedsgraden. Således er ALAT normal hos ca. 80% af patienter med steatose (15). Dog vil reduktion af ALAT forudsige histologisk bedring efter intervention med AUROC = 0.68 (16).

Anvendelse af biokemiske tests til bestemmelse af fibrose: Graden af fibrose er en vigtig prognostisk faktor og relaterer sig til forekomsten af lever relaterede komplikationer og mortalitet (3). Flere blodprøvebaserede tests har acceptabel diagnostisk værdi med AUROC >0,80. De sammensatte fibrose scores Fibrosis-4 calculator (FIB-4) (17) og NAFLD Fibrosis Score (18) er simple at anvende ud fra standard

biokemi og kliniske parametre, og valideret i flere studiepopulationer. Fælles for disse metoder er, at de er bedst til at skelne mellem forekomsten svær eller ingen fibrose. Derudover er den negative prædiktive værdi for at ekskludere svær ($\geq F3$) fibrose bedre end den positive prædiktive værdi for forekomsten af fibrose. Således kan disse tests udpege patienter med lav risiko for fibrose, hvorimod identificeringen af patienter med betydende fibrose er behæftet med større usikkerhed (7). Der findes to kommercielle assays Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score (TIMP-1, PIIINP og hyaluronsyre) og FibroTest (Alpha-2-macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, γ -glutamyltransferase, bilirubin, ALAT) der også er vist at prædiktere leverrelateret dødelighed (7). Disse anvendes ikke rutinemæssigt i klinisk praksis.

Anvendelse af billedteknikker til bestemmelse af steatose og fibrose: Ingen billeddiagnostisk metode kan vurdere tilstedeværelsen eller graden af NASH, men det er muligt at anvende billeddiagnostik til at vurdere graden af steatose og fibrose. Steatose kan påvises ved både UL, CT- og MR-scanning. MR spektroskopi betragtes som guld standard billedmodalitet for påvisning af lever steatose. MR spektroskopi registrerer data fra en begrænset område at leveren mens en ny MR teknik, kvantitativ MR proton-density fedt fraktion, kan estimere fedtfraktionen større dele af leveren. Men da UL er den hurtigste, billigste og nemmeste metode til bestemmelse af steatose, er det den mest anvendte. Ved moderat og svær steatose (fedtindhold $>20\%$) har ultralyd høj sensitivitet (85%) og specificitet (93%) med AUROC på 0,93. Dette er på højde med CT og MR (19).

Fibrose er den vigtigste markør for sværhedsgraden af NASH (3). Der findes flere forskellige ultralydsbaserede elastografiske metoder til fibrosevurdering ved NASH, og den meste udbredte er transient elastografi (TE) evt. med Fibroscan®. Elastografi er påvirket af faktorer som fødeindtag (<4 timer) forud for elastografi, pågående inflammation, kolestase og højresidigt hjertesvigt, der kan øge leverens stivhed og give et falsk positivt resultat (20). Det er endnu ikke entydigt vist om steatose i sig selv giver øget stivhed (7). I en metaanalyse med NAFLD patienter viste TE følgende: For $F\geq 2$ med cut-off 6.7-7.7 kPa var sensitivitet 67–94%, specificitet 61–84% (AUROC 0.79–0.87). For $F\geq 3$ med cut-off 8.0–10.4 kPa var sensitivitet 65–100% og specificitet 75–97% (AUROC 0.76–0.98). For $F4$ med cut-off 10.3–17.5 kPa var sensitivitet 78–100%, specificitet 82–98% (AUROC 0.91–0.99). Samlet estimat for diagnostisk sikkerhed var: $F\geq 2$: sensitivitet 79% og specificitet 75%; $F\geq 3$: sensitivitet 85% og specificitet 85%; og $F4$: sensitivitet 92% og specificitet 92% (21). Mest optimale cut-off for at finde patienter med betydelig fibrose ved TE ligger således omkring 7,0- 9.0 kPa. Der kan opnås højere succesrate ved brug af XL-probe hos adipøse patienter, men præcisionen bedres ikke signifikant og det er bekymrende at op til 20% af undersøgelserne har vist usikre fund (20). TE er dog en sikker metode til eksklusion af svær fibrose og cirrose med en negativ prædiktiv værdi omkring 90% (22).

Øvrige ultralydsbaserede elastografiske metoder har den fordel, at man samtidig kan visualisere det område, "region of interest" (ROI), hvor der udføres fibrosemålinger. Metoderne er integreret i et almindeligt ultralydsapparat og er baseret på "shear wave" elastografi. De mest anvendte principper er Acoustic-Radiation-Force-Impulse imaging (ARFI) og 2D-Shear Wave Elastography (SWE). Der er kun få og små studier, der sammenligner ARFI, SWE og TE, men studierne viser, at metoderne tilsyneladende er ligeværdige i vurderingen af fibrosegrad ved NAFLD (23, 24). Vedr. elastografiske undersøgelser skal man være opmærksom på at værdierne er afhængige af den anvendte teknik og at der er forskel på cut-off mellem fibroskanning med standard eller XL-probe lige som man ikke kan sammenligne værdier direkte med ARFI og SWE teknik. Et studie har vist at MR elastografi (MRE) til vurdering af fibrose ved NAFLD er mere præcis end TE (25). Pris og den mere ufleksible undersøgelsesteknik har hidtidigt gjort modaliteten mindre egnet i daglig klinisk praksis.

Kliniske rekommandationer 1 (se Tabel 2)

- Fund af NAFLD bør føre til udredning for MetS og omvendt.
- UL anbefales til at stille NAFLD diagnosen, da det er den enkleste og billigste metode at anvende.
- Diagnosen NAFLD stilles ved fund af steatose (billedundersøgelser eller leverbiopsi) og samtidig udelukkelse af andre årsager.
- Hos patienter med stor risiko for NASH og betydende fibrose anbefales leverbiopsi, der er den eneste sikre metode til at skelne NAFL fra NASH og til at vurdere fibrosegrad. NASH diagnosen stilles ved en leverbiopsi, der viser steatose, hepatocyt ballooning og lobulær inflammation.

- Det anbefales under diagnosticering at støtte sig SAF score og Kleiner fibrose score.
- Det anbefales at anvende NAS score til monitorering.
- Sammensatte fibrose scores (FIB-4 og NAFLD fibrosis score) eller elastografi kan identificere patienter med lav eller høj risiko for betydende fibrose og til at monitorere fibrosegraden hos patienter med NASH. Samtidig anvendelse af fibrose scores og samtidig elastografi styrker muligvis den diagnostiske nøjagtighed.

Problemstilling 2

Kan livsstilsintervention anvendes til behandling af NASH?

NAFLD betragtes som den hepatiske manifestation af MetS. NAFLD er tæt associeret med overvægt og fysisk inaktivitet (26). Livsstilsinterventioner i form af kostændringer og øget fysisk aktivitet med henblik på vægttab og bedret metabolisk profil har derfor været afprøvet som behandlingsmuligheder for NAFLD og NASH. Prospektive undersøgelser har vist en positiv effekt af vægttab på fedtindholdet i leveren, og på leverenzymen hos patienter med NAFLD (27). Gennemgående har disse studier vist en signifikant reduktion i fedtindholdet i leveren ved et vægttab på 3-5% af kropsvægten, og med større grad af reduktion med større vægttab. Studierne er primært hospitalsbaserede og vurderet ved lever biopsi, men det er også vist at være effektivt i primær sektoren vurderet ved MR spectroscopi. Livsstilsintervention i form af kostændring, øget fysisk aktivitet og ændring af adfærd for opnåelse af vægttab har også vist effekt på NASH. Dette er vist i et randomiseret forsøg (28) og et kohorte studie (29). Patienter i kohortestudiet, der tabte $\geq 7\%$ af vægten, havde også regression af fibrose i 50% af tilfældene, mens vægttab $\geq 10\%$ førte til regression af fibrose hos 81% (29). Vægttab er også associeret med en bedre livskvalitet.

Kostændring er en del af livsstilsintervention, men der findes ikke klar evidens for en specifik diæt til patienter med NAFLD. Den såkaldte middelhavsdiæt (mediterranean diet) som er rig på monoumættede fedtsyrer, har vist en positiv effekt på IR og den metaboliske profil, og også på fedt i leveren i et mindre studie (30). Baseret på prospektive studier anbefales NAFLD patienter en hypokalorisk diæt (31) f.eks. med underskud af 500–1000 kcal/dag. Til vedligeholdelse af vægttab kan almindelig varieret kost anbefales og med nedsat forbrug af kolesterol, mættede fedtsyrer, trans-fedtsyrer (findes i "junkfood") og fruktose, som bla findes i læskedrikke. Det anbefales at kombinere diæt og fysisk aktivitet. En metaanalyse fra 2012 af 12 studier, viste en mulig effekt af fysisk træning på fedtindholdet i leveren (32). Den fysiske aktivitet kan både bestå af konditionstræning og styrketræning og to randomiserede studier har vist effekt på steatose, leverenzymen, IR og den metaboliske profil uafhængigt af vægttab (33, 34). Den største effekt sås hos patienter som trænede >150 min/uge. Således kan træning og diæt individualiseres. Slutteligt skal nævnes, at livsstilsændringer og vægttab er notorisk svært at opnå og vedholde (35, 36). Det er vist, at patienter med NAFLD har en meget forskellig og generelt ringe parathed til livsstilsændringer og vægttab(37), og det kræver en koordineret indsats fra sundhedspersonale at informere patienterne grundigt om sygdomsenheden NAFLD/NASH og motivere dem til livsstilsændringer; muligvis skal tværfaglig indsats med f.eks. diætister tages i brug.

Kliniske rekommandationer 2

- Livsstilsintervention, der omfatter kostændringer (hypokalorisk diæt med underskud af 500–1000 kcal/dag) og fysisk aktivitet (konditionstræning eller styrketræning 150-200 min/uge) målrettet mod vægttab kan anbefales til alle patienter med NAFLD;
- Vægttab på $>5\%$ kan være tilstrækkeligt for patienter med NAFLD mens patienter med NASH og fibrose bør opnå et vægttab $>10\%$;
- Fysisk træning uden vægttab kan muligvis reducere fedtindholdet i leveren; der er ikke evidens for forbedring i inflammation eller fibrose ved fysisk træning uden diæt.

Problemstilling 3

Hvilken medicinsk behandling kan anvendes til NASH?

Målet for medicinsk behandling er at forbedre patienternes livskvalitet og prognose og kan overvejes hvis livsstilsintervention alene ikke har haft tilstrækkelig effekt. Vigtige endepunkter er udvikling af cirrose, HCC og lever-relateret og kardiovaskulær død. Derfor er der ikke indikation for behandling af NAFL. Risikoen øget mortalitet og morbiditet er særligt øget hos patienter med NASH og fibrose (2).

Behandling kan overvejes hos patienter med

- **NASH og fibrose (\geq F2) eller**
 - **NASH og risikofaktorer for progression defineret som alder >50 år, type 2 diabetes, forhøjet ALAT, betydelig inflammation i leverbiopsi.**
-

Generelle overvejelser vedrørende den foreliggende evidens

Der foreligger ingen sikker evidens på kliniske endepunkter. På nuværende tidspunkt er der heller ikke overbevisende evidens for at lægemidler påvirker fibrosegraden selvom foreløbige forsknings resultater giver grund til optimisme (38). Af samme årsag er det aktuelt vanskeligt at give specifikke behandlings rekommandationer (7). De gennemførte randomiserede forsøg har været alt for korte til at estimere effekt på kliniske endepunkter. Der er hverken fundet effekt af behandling på udvikling af cirrose, HCC eller død. På baggrund af naturhistorien er det vanskeligt at gennemføre forsøg der har tilstrækkeligt lang follow up og derfor er den kliniske relevans foreksllige endepunkter og surrogat endepunkter diskuteret (39). Det primære accepterede surrogat endepunkt er histologi med hovedvægt på fibrosegrad (39). Der foreligger ingen valide data for monitorering af behandling eller varighed (7).

Vitamin E

Vitamin E (α -tocopherol) modvirker oxidativt stress, der anses som en grundlæggende faktor i NASH patogenesen. I Danmark forhandles E vitamin i håndkøb som kapsler af 300-350 mg, sv. t. 500-525 IU pr kapsel. Effekten af E-vitamin i kombination med andre stoffer eller som monoterapi er undersøgt i en metaanalyse som ikke fandt overbevisende evidens (40). Der var endvidere store heterogenitet mellem studierne og mulige klinisk betydende forskelle. Den statistiske styrke var ikke tilstrækkelig til at gennemføre subgruppe analyser. To af de største randomiserede E vitamin studier fandt en beskedent effekt af behandlingen (41, 42). Det ene studie inkluderede 247 non-diabetiske NASH patienter randomiseret til placebo, pioglitazone (30 mg/dag) eller Vitamin E (800 IU/dag) i 96 uger. Studiet fandt, at vitamin E medførte **bedring af histologisk inflammation** (steatosis, ballooning og lobulær inflammation), men ikke fibrose.. Studiet fandt, at kun patienter med ALAT fald havde forbedring (42), hvilket antyder at ALAT kan bruges som biomarkør for histologisk behandlingseffekt. For patienter med transaminasæmi foreslås således, at E vitamin seponeres hvis der ikke ses et signifikant fald i ALAT (7).

Bivirkninger: Et Cochrane review fandt at højdosis E vitamin behandling generelt kan medføre overdødelighed (43). Et stort randomiseret studie fandt, at E vitamin 400 mg/dag øger risiko for prostata cancer (44).

Thiazolidinedioner

Thiazolidinedioner er peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonister, som især bedrer insulinfølsomheden i fedtvæv og reducerer frisætning af frie fedtsyrer til leveren. Pioglitazon er det eneste indregistrerede præparat, og det er godkendt til behandling af type 2 diabetes, skønt sjældent ordineret pga. risiko for bivirkninger. Effekten af pioglitazon er undersøgt i randomiserede studier med non-diabetiske og diabetiske NASH patienter (45). Et randomiseret studie undersøgte pioglitazon 30 mg/dag versus placebo versus vitamin E (42). Studiet fandt ikke signifikant effekt på det histologiske score. En meta-analyse som inkluderede tre randomiserede studier (pioglitazon 30-45 mg/dag) fandt en mulig **effekt på histologisk inflammation**, men ikke fibrose (45), hvilket heller ikke kunne genfindes i en netværksmetaanalyse (46)

Bivirkninger: Randomiserede studier og observationelle forsøg har vist vedvarende vægtøgning på ca. 4 kg (40, 45) og en øget risiko for især blærecancer (47) og frakturer (48).

Liraglutid

Liraglutid er en glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog, der primært anvendes som anti-diabetikum og til behandling af adipositas. Et 12-ugers, randomiseret fase 2 studie har undersøgt liraglutids effekt på 52 patienter med NASH (49). Forsøget fandt at NASH forsvandt hos 39% af liraglutid patienter og 9% af placebo patienter og at færre patienter i liraglutid gruppen havde progression af fibrose under behandlingen. Der afventes større og længere studier. Liraglutid er associeret med vægttab, bedre metabolisk regulation (blandt personer med diabetes), faldende blodtryk og lipider.

Bivirkninger De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale og inkluderer både kvalme, opkastning og diarre eller obstipation og flere studier har vist en stigning i puls. Der er rejst mistanke om øget risiko for pankreatitis. Det bør nævnes at præparatet er dyrt for patienter, som ikke opfylder kriterier for tilskud.

Obetichol syre

Obetichol syre (obeticholic acid) er en syntetisk galdesyre, som aktiverer farnesoid X nuclear receptoren (FXR). FXR aktivering øger insulin sensitivitet og sænker hepatisk gluconeogenese og plasma triglycerid. Et randomiseret fase 2 studie med 283 NASH og borderline NASH patienter undersøgte effekten af 72 ugers placebo eller obetichol syre behandling, 25 mg/dag (38). Studiet en effekt på inflammation og fibrose. Der er desuden vægttab og bedring af den metaboliske regulation for patienter med diabetes. Der afventes fase III studier.

Bivirkninger Præparatet er kun godkendt for nyligt og erfaringerne ringe. De primære bivirkninger angives at være hudkløe og dyslipidæmi.

Andre præparater

Effekten af UDCA på NASH er undersøgt i flere studier med skuffende resultater og kan derfor ikke anbefales (7). Effekten af metformin på NASH er også skuffende (7), men behandlingen er indiceret hvis patienten har en samtidig diabetes. Retrospektive studier tyder desuden på, at metformin modvirker udviklingen af HCC (50) hvorfor der stadig afventes studier.

Behandling af komorbide tilstande

Alle NAFLD patienter bør tilbydes diagnostik og behandling af de hyppigt forekommende komorbide tilstande, som dyslipidæmi, hypertension, type 2 diabetes mellitus og søvnapnø (7). Især statin behandling kan være gavnlig for NAFLD patienter og generelt nedsætte risikoen for HCC (40, 51, 52).

Kliniske rekommandationer 3

- Ingen lægemidler har vist effekt på kliniske endepunkter og anbefalinger om behandling af patienter med NAFLD er vejledende
- Prognosen ved NAFL er god og der er ikke evidens for at tilbyde medicinsk behandling ved denne tilstand
- Medicinsk behandling af NASH overvejes, hvis der er fibrose \geq F2 risikofaktorer bestående af diabetes, MetS, vedvarende ALAT forhøjelse, eller betydelende histologisk inflammation
- Vitamin E behandling (800 IU/dag) kan overvejes til især non-diabetiske NASH patienter under hensyntagen til mulige bivirkninger; metoder til behandlingsmonitorering og varighed er uafklaret; blandt personer med transaminasæmi kan overvejes seponering ved manglende ALAT fald efter seks måneder
- Pioglitazon (30-45 mg/dag) kan overvejes til behandling af NASH patienter særligt ved samtidig diabetes under hensyntagen til mulige bivirkninger; metoder til behandlingsmonitorering og

varighed er uafklaret

- Diagnosticering og behandling af ko-morbiditet inklusive diabetes, hypertension, hyperlipidæmi, iskæmisk hjertesygdom understreges.

Problemstilling 4

Kan bariatrisk kirurgi anvendes til behandling af NAFLD?

I Danmark anvendes bariatrisk kirurgi til behandling af patienter med svær fedme og alder mellem 25-60 år, hvor de ikke-kirurgiske behandlingstilbud kan anses for at være udtømte. Personer som indstilles til bariatrisk kirurgi skal opfylde et af følgende to kriterier: 1) BMI >50 kg/m² eller 2) BMI >35 kg/m² med type 2 diabetes, svær regulerbar hypertension, dokumenteret søvnapnø eller polycystisk ovariesyndrom. NAFLD/NASH er ikke en godkendt indikation i Danmark. Et systematisk review fandt at flere patienter, der opnåede en BMI reduktion på >15 kg/m² ved bariatrisk kirurgi havde forbedret histologisk inflammation og fibrose (53). Der blev dog ikke fundet ændringer i graden af steatohepatitis.

Kliniske rekommandationer 4

- Bariatrisk kirurgi bør ikke rutinemæssigt tilbydes patienter med NAFLD med mindre, patienten allerede opfylder standardkriterierne for bariatrisk kirurgi.

Litteratursøgning

Litteratur søgning (April 2016): Søgeord: Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, vitamin E, insulin sensitizers, pioglitazone, obeticholic acid, liraglutide, bariatric surgery.

Referencer

1. 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(4):643-54 e1-9; quiz e39-40.
2. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97 e10.
3. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
4. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1673-9.
5. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-85.
6. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014;59(6):2188-95.
7. European Association for the Study of the Liver . Electronic address eee, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016.
8. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-31.

9. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
11. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *AmJ Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-274.
12. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
13. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.
14. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565-75.
15. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
16. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2121-30 e1-2.
17. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
18. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-12.
19. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
20. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35.
21. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254-69.
22. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.
23. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010;256(2):640-7.
24. Guibal A, Renosi G, Rode A, Scoazec JY, Guillaud O, Chardon L, et al. Shear wave elastography: An accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(1):91-9.
25. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-37 e7.
26. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *AmJMed*. 1999;107(5):450-5.
27. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56(1):255-66.
28. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9.

29. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78 e5; quiz e14-5.
30. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-43.
31. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
32. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *JHepatol*. 2012;57(1):157-66.
33. St GA, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;50(1):68-76.
34. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. 2015;63(1):174-82.
35. Christiansen T, Bruun JM, Madsen EL, Richelsen B. Weight loss maintenance in severely obese adults after an intensive lifestyle intervention: 2- to 4-year follow-up. *Obesity(SilverSpring)*. 2007;15(2):413-20.
36. Hill JO, Thompson H, Wyatt H. Weight maintenance: what's missing? *JAmDietAssoc*. 2005;105(5 Suppl 1):S63-S6.
37. Centis E, Moscatiello S, Bugianesi E, Bellentani S, Fracanzani AL, Calugi S, et al. Stage of change and motivation to healthier lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58(4):771-7.
38. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
39. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53.
40. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(1):79-104.
41. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1675-85.
42. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(2):134-43.
43. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD007176.
44. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2011;306(14):1549-56.
45. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66-75.
46. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkinstian A, Kowdley KV, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4529.
47. Tuccori M, Fillion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541.
48. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58(10):2238-46.

49. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Decreases Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of hepatology*. 2015.
50. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(7):2347-53.
51. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):705-12.
52. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, Zheng JN, Ruan LY, Cheng Z, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016.
53. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280-9.

Appendiks:

Fibrose scores	Udregning og tolkning
Fibrosis 4 calculator (FIB-4)	$\text{FIB-4} = \frac{\text{alder} \times \text{ASAT}}{\text{trombocytal} \times \sqrt{\text{ALAT}}}$
- resultat	<ul style="list-style-type: none"> • < 1,45: forudsiger ingen signifikant fibrose (F0-F2) • 1,45 og 3,25: gråzone • > 3,25: forudsiger signifikant fibrose (F3-F4)
NAFLD fibrosis score (NFS)	$-1,675 +$ $0,037 \times \text{alder (år)} +$ $0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} +$ $1,13 \times \text{forekomst af DM/IGT (ja = 1, nej = 0)} +$ $0,99 \times \text{AST/ALT ratio} -$ $0,013 \times \text{trombocytal (x10}^9\text{/l)} -$ $0,066 \times \text{albumin (g/l)}$
- resultat	<ul style="list-style-type: none"> • < -1,455: forudsiger ingen signifikant fibrose (F0-F2 fibrosis) • -1,455 og 0,675: gråzone (indeterminate score) • > 0,675: forudsiger signifikant fibrose (F3-F4 fibrose)
Begge kan udregnes online på henholdsvis http://www.hcvonline.org/page/clinical-calculators/fib-4 og http://naflidscore.com/index.php	

DM = diabetes mellitus; IGT = nedsat glukose tolerance

Tabel 3 og 4: NAFLD Activity Score

Karakteristika	Score	Vurdering
Steatose	0	<5%
	1	5-33%
	2	>33-66%
	3	>66%
Lobulær Inflammation	0	Ingen foci
	1	<2 foci/200x
	2	2-4 foci/200x
	3	>4 foci/200x
Hepatocyt Ballooning	0	Ingen
	1	Få balloon celler
	2	Mange celler/prominent ballooning

Steatose	Ballonering	Lobulær inflammation	Diagnose	
1, 2, 3			0 → Steatose	
				1 → Steatose
				2 → Steatose
				0 → Steatose
			1 → NASH	
			2 → NASH	
				0 → Steatose
				1 → NASH
				2 → NASH