

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD): Diagnostik og behandling

Forfattere og korrespondance

Henning Grønbæk (tovholder), Lise Lotte Gluud, Peter Thielsen, Konstantin Kazankov, Sara Heebøll, Sanne Dam Larsen, Lars Peter Skovgaard Larsen, Peter Holland-Fischer, Thøger Thøgersen, Jens Meldgaard Bruun (Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Adipositasforskning).

Korrespondance: Professor Henning Grønbæk, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, Palle Juul-Jensens Bvd, 8200 Aarhus N. E-mail: henngroe@rm.dk

Status

Diskuteret på Hindsgavl:	27.08 2016
Endelig guideline:	20.01 2017
Revideret guideline	26.06 2019
Guideline skal revideres senest:	21.01 2021

Afgrænsning af emnet

Denne guideline er revideret væsentligt og følger den nationale kliniske retningslinje (NKR) for NAFLD og er derfor væsentligt ændret i forhold til den tidligere DSGH NAFLD guideline

Denne guideline omhandler diagnosticering og behandling af non-alkoholisk fedtlever (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD). Guidelinen omhandler ikke fedtleversygdom på baggrund af alkoholisk leversygdom eller anden sekundær fedtleversygdom. Der henvises til National Klinisk Retningslinje omhandlende tidlig opsporing og behandling af non-alkoholisk fedtleverbetændelse og non-alkoholisk steatohepatitis [1] og den tilhørende patientinformation (<https://app.magicapp.org/>).

Forkortelser

Ikke alkoholisk fedtlever (NAFLD); simpel steatose (NAFL); non-alkoholisk steatohepatitis (NASH); ultralyd af lever og galdeveje (UL); fibrosis-4 score (FIB-4); NAFLD fibrosis score (NFS); aspartataminotransferase (ASAT); alaninaminotransferase (ALAT); gammaglutamyltransferase (GGT), metabolisk syndrom (MetS); hepatocellulært carcinom (HCC); NAFLD Activity Score (NAS); Steatosis Activity and Fibrosis score (SAF score).

Quick-guide

- NAFLD omfatter et spektrum fra simpel steatose (NAFL) til non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) med hepatocyt balloning, inflammation og varierende grader af fibrose. Sygdommen kan medføre cirrose og hepatocellulært carcinom (HCC). Ved NASH med fibrose er der øget kardiovaskulær mortalitet.

Udredning på ikke-specialafdelinger og henvisning

- NAFLD er stærkt associeret med overvægt, type 2 diabetes og metabolisk syndrom (MetS). Der er ikke indikation for systematisk opsporing af NAFLD, da vi ikke kender effekten på kliniske effektmål.
- Overvej at henvise patienter med NAFLD og betydende fibrose til specialafdeling efter vurdering af differentialdiagnoser inklusive alkoholoverforbrug, viral hepatitis og medicin.
- Overvej at anvende Fibrosis Score-4 (FIB-4) eller NAFLD Fibrosis Score (NFS) til vurdering af fibrose ved klinisk mistanke om NAFLD. Ved $FIB-4 \geq 2,67$ eller $NFS > 0,67$ kan direkte henvisning overvejes da det indikerer svær fibrose. Ved $FIB-4 > 1,455$ eller $NFS > -1,455$ anbefales livsstilsintervention i 6-12 mdr. Hvis værdierne fortsat er forhøjede overvejes henvisning til gastromedicinsk specialafdeling.

Udredning på specialafdeling

- FIB-4, NFS og elastografi kan benyttes til at vurdere risiko for fibrose. $FIB-4 > 1,45$, $NFS > -1,455$ og fibroscanning > 8 kPa indikerer en øget risiko for fibrose.
- Systematisk vurdering af differentialdiagnoser bør gennemføres.
- Leverbiopsi er nødvendig for at diagnosticere NASH og vurdere fibrosegrad og differentialdiagnoser.
- Der er ikke evidens for screening for HCC.

Behandling

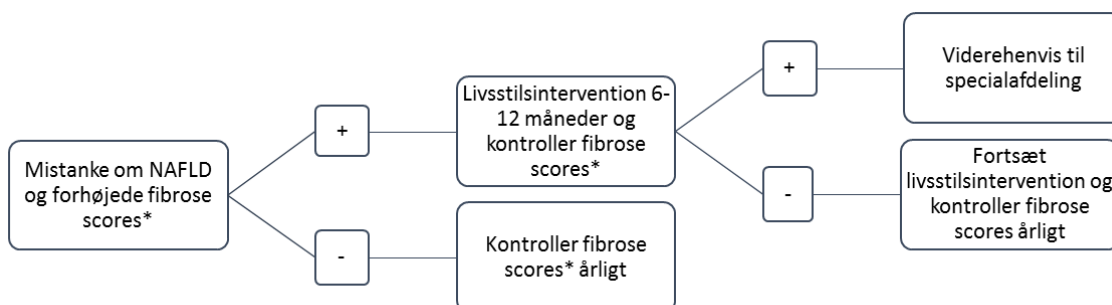
- Livsstilsintervention anbefales til alle patienter med NAFLD. Et vægttab ≥ 10 %, som vedholdes, kan have en gavnlig effekt på fibrosegrad, mens mindre vægttab kan have gavnlig effekt på inflammation og steatose.
- Medicinsk behandling kan overvejes til behandling af NASH med fibrose ved insufficient effekt af livsstilsintervention. Behandlingen er en specialistopgave.
- Behandling af komponenterne MetS er vigtig for patienter med NAFLD og følger gældende retningslinjer.

Tabel 1. Evidensniveau		EL	RG
Henvisning og initial udredning af NAFLD og NASH	Der er ikke evidens for systematisk tidlig opsporing af NAFLD eller NASH. Der kan foretages udredning på individuel basis	3b	C
	Det er god praksis, at der i primærsektoren foretages udelukkelse af de hyppigste differentialdiagnoser inklusive alkohol, medicin eller viral hepatitis inden videre vurdering af mulig NAFLD.	3b	C
	FIB-4 score og NAFLD Fibrosis Score kan anvendes til vurdering af indikation for viderehenvisning (Flow chart 1).	2b	B
Videre udredning af NAFLD og NASH på specialafdeling	Det anbefales, at man vurderer mulige differentialdiagnoser (Tabel 1) og fibrosegrad, inden man tager stilling til leverbiopsi, evt. med anvendelse af FIB-4/NFS og elastografi.	2b	B
	Leverbiopsi er nødvendig for at skelne mellem NAFL og NASH og vurdere fibrosegraden. Der anbefales gradering efter anerkendte scores.	1b	A
Behandling af NAFLD og NASH	Livsstilsintervention mhp. vægttab er hjørnестenen i behandling af NAFLD. Nogle patienter med NASH kan opnå forbedring af både inflammation og fibrose ved et vægttab på > 7-10 % af kropsvægt.	2b	A
	Medicinsk behandling kan overvejes til patienter med NASH og signifikant (> F2). Flere præparater kan overvejes. Effekten af behandling er vist på ændringer i histologi, men der er ingen dokumentation for effekten på kliniske effektmål (cirrose, død, leverkræft). Der kan derfor ikke gives klare anbefalinger vedr. valg af præparat. Behandlingen er en specialistopgave.	1b	A
	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
Anden behandling	Behandling af diabetes, hypertension, hyperlipidæmi, overvægt og iskæmisk hjertesygdom anbefales til alle med NAFLD.	1B	A

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

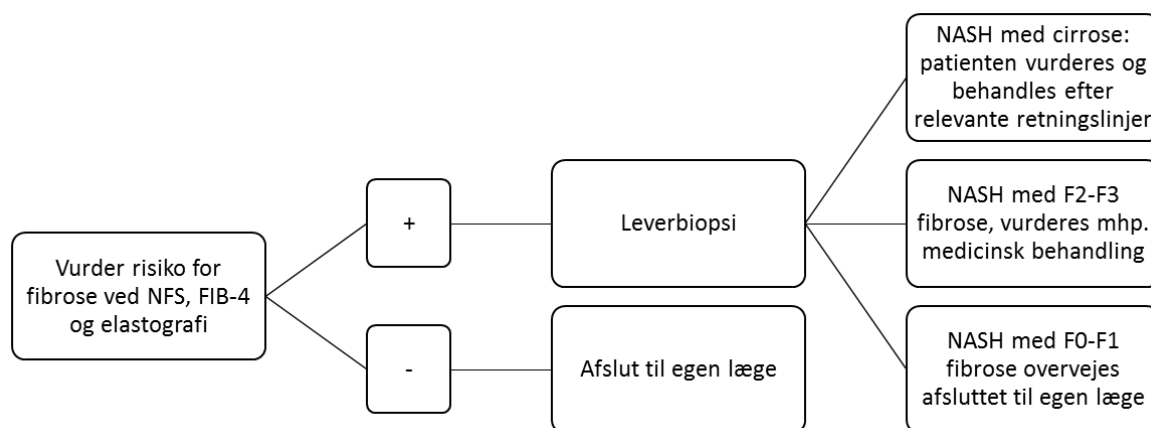
Se endvidere National Klinisk Retningslinje omhandlende tidlig opsporing og behandling af NAFLD og NASH [1]

Fig 1: Flow chart for henvisning af patienter med mistænkt NASH til specialafdeling.



Der er ikke indikation for systematisk tidlig opsporing af NAFLD. Mistanken om NAFLD opstår typisk ved tilfældigt fund af transaminasæmi eller steatose af leveren ved UL. Initialt bør man vurdere, om patienten har fedtlever som følge af alkohol, medicin eller viral hepatitis. Ved FIB-4 >1,45 eller NFS > -1,455 anbefales livsstilsintervention i 6-12 mdr. Hvis værdier fortsat er forhøjet, overvejes henvisning til specialafdeling. Ved FIB-4 \geq 2,67 eller NFS > 0,67 kan direkte henvisning til specialafdeling overvejes, da det giver mistanke om svær fibrose.

Fig 2: Flow chart for retningslinjer for leverbiopsi eller afslutning til egen læge



Vurderingen af patienter med mistænkt NAFLD bør initialt inkludere udelukkelse af differentialdiagnoser. Vurdering af fibrosegrad bør foretages inden leverbiopsi. Overvej at anvende fibrose scores (FIB-4 > 1,45 eller NFS > -1,455) og elastografi (f.eks. fibroscan > 8 kPa) i vurderingen. Medicinsk behandling kan overvejes ved signifikant fibrose uden effekt af livsstilsintervention.

Tabel 2 Forslag til paraklinisk udredning af patienter med formodet NASH efter henvisning til specialafdeling

Alle patienter	
Basisprøver	ALAT, ASAT, basisk fosfatase, INR/pp, bilirubin, albumin, trombocytter, ferritin, HbA1c, faste glukose, (evt. oral glukose belastning), lipidstatus
Mistanke om differentiell diagnostik	
Hæmokromatose	Jernmætning
Viral hepatitis	Anti-HCV og HbsAg (hvis ikke foreligger fra egen læge)
Thyroideasygdom	TSH
Autoimmun leversygdom eller primær biliær cholangitis	IgG, IgM, IgA, glatmuskelcelle antistof, anti-mitokondrie antistof, antinukleære antistoffer
Cøliaki	Transglutaminase, IgA
Sjældnere leversygdomme	Ferroxidase (Wilson), dry blood spot (LAL-D), alfa 1 antitrypsin mangel, A-/hypo-betalipoproteinæmi.

Indledning

Definitioner

NAFLD omfatter to kliniske enheder, der skelnes histologisk [2].

- 1) NAFL med simpel steatose (> 5 %) uden eller med let inflammation i leveren
- 2) NASH med steatose, hepatocyt ballooning, inflammation og varierende grader af fibrose

Non-alkoholisk fedtlever (NAFLD) spænder fra simpel steatose (NAFL) til non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) med hepatocyt ballooning, inflammation og med varierende grader af fibrose [3]. NAFLD er den hyppigste leversygdom i vestlige lande og afficerer ca. 25 % af verdens befolkning [4]. NAFL uden fibrose har en god prognose, mens NASH med inflammation og fibrose har øget morbiditet og mortalitet [5]. Graden af fibrose er korreleret til øget mortalitet, levertransplantation og leverrelateret sygdom [6, 7]. Forekomsten af NAFLD følger prævalensen af det metaboliske syndrom (MetS) og syndromets komponenter; inklusive taljemål, type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension og dyslipidæmi [8], og ses med stigende alder. Patienter med NAFLD har en øget risiko for hjertekarsygdom og for kardiovaskulær død, hvilket kun delvist er drevet af den øgede forekomst af risikofaktorer i MetS blandt patienterne [4]. NAFLD hos normalvægtige eller let overvægtige ses sjældent i de vestlige lande [9].

Risikoen for udvikling af hepatocellulært carcinom (HCC) ved NASH varierer fra 0,25 % til 7,6 % over 5 år [4]. Et amerikansk studie fandt at ca. 60 % af HCC tilfælde optræder ved NAFLD (med eller uden cirrose), og at

NAFLD er den næst hyppigste indikation for HCC-relateret levertransplantation [10]. Den samlede risiko er dog lav, og der er ikke evidens for systematisk HCC screening [3].

De kliniske tegn og symptomerne på NAFLD er enten fraværende eller uspecifikke med træthed og ømhed under højre kurvatur [11]. Mistanken opstår derfor typisk ved tilfældigt opdaget steatose påvist ved ultralydskanning eller påvirkede levertal (transaminasæmi). Den objektive undersøgelse er upåfaldende med mindre patienten har cirrose.

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/dag for mænd og 2 genstande/dag for kvinder.

Der findes ingen validerede non-invasive metoder til diagnosticering af NASH. ALAT, ASAT og GGT kan være forhøjet, men er normal hos ca. 80 % af patienter med steatose [3].

Viderehenvisning af patienter til specialafdeling

Patienter med simpel steatose bør følges i primær sektor eller den afdeling, der varetager patientens behandling af T2DM og overvægt.

Formålet med viderehenvisning af patienter med mistanke om NASH kan både være diagnostisk og behandlingsmæssig. Der er ikke indikation for systematisk tidlig opsporing, idet vi ikke kender effekten af en sådan praksis på kliniske effektmål.

Ved klinisk mistanke om NAFLD anbefales screenings blodprøver forud for henvisning til specialafdeling. Til screening kan FIB-4 og/eller NFS overvejes (Tabel 3). Ved FIB-4 $\geq 2,67$ eller NFS $> 0,67$ kan direkte henvisning overvejes, da det giver mistanke om svær fibrose. Ved FIB-4 $> 1,45$ eller NFS $> -1,455$ anbefales livsstilsintervention i 6-12 mdr. Hvis værdierne fortsat er forhøjede, overvejes henvisning til specialafdeling.

Tabel 3. Fibrose scores.

FIB-4	$(\text{alder}(\text{år}) \times \text{ASAT}) / (\text{blodplader}[\times 10^9/\text{l}] \times \sqrt{\text{ALAT}})$	https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4
NFS	$-1.675 + 0.037 \times \text{alder}(\text{år}) + 0.094 \times \text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) + 1.13 \times \text{nedsat glukose tolerance/diabetes}(\text{ja} = 1, \text{nej} = 0) + 0.99 \times \text{AST}/\text{ALT} - 0.013 \times \text{blodplader}[\times 10^9/\text{l}] - 0.66 \times \text{albumin}(\text{g}/\text{dl})$	http://gihep.com/calculators/hepatology/naflid-fibrosis-score/

Udredning på specialafdeling

Initialt vurderes om patienten har tegn på MetS eller andre leversygdomme (Tabel 1).

NASH forekommer hyppigere hos patienter med MetS [12, 13] og den objektive undersøgelse af NAFLD-patienter bør indeholde måling af taljemål, højde og vægt for BMI samt blodtryksmåling. Paraklinisk måles faste blodsukker, langtidsblodsukker (HbA1C) og det kan overvejes at undersøge patienten for insulin

resistens ved oral glukose belastning eller beregning af HOMA (glukose (mmol/L) X faste insulin (μU/L) / 22.5). Differentialdiagnoser bør overvejes (Tabel 1).

Paraklinik: Sammensatte scores, f.eks. FIB-4 [14] og NFS [15], der er simple at anvende ud fra standard biokemi og kliniske parametre (se endvidere NKR omhandlende fedtlever [1]). Der er kun ringe evidens for rutinemæssigt at anvende kommercielle fibroseprøver, f.eks. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score (TIMP-1, PIIINP og hyaluronsyre) og FibroTest (Alpha-2-macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, γ-glutamyltransferase, bilirubin, ALAT) [3].

Billeddiagnostik: **Steatose** kan påvises ved både **UL**, **CT** og **MR**. UL har en høj sensitivitet (85 %) og specificitet (93 %) med AUROC på 0,93 ved mindst 20 % steatose, hvilket er sammenligneligt med CT og MR [16]. UL kan ikke anvendes til diagnostik af NASH eller fibrose. MR og specielt MR-spektroskopi og MR proton-density fedt fraktion (PDFF) er de mest følsomme teknikker, men er ikke så udbredte og omkostningstunge.

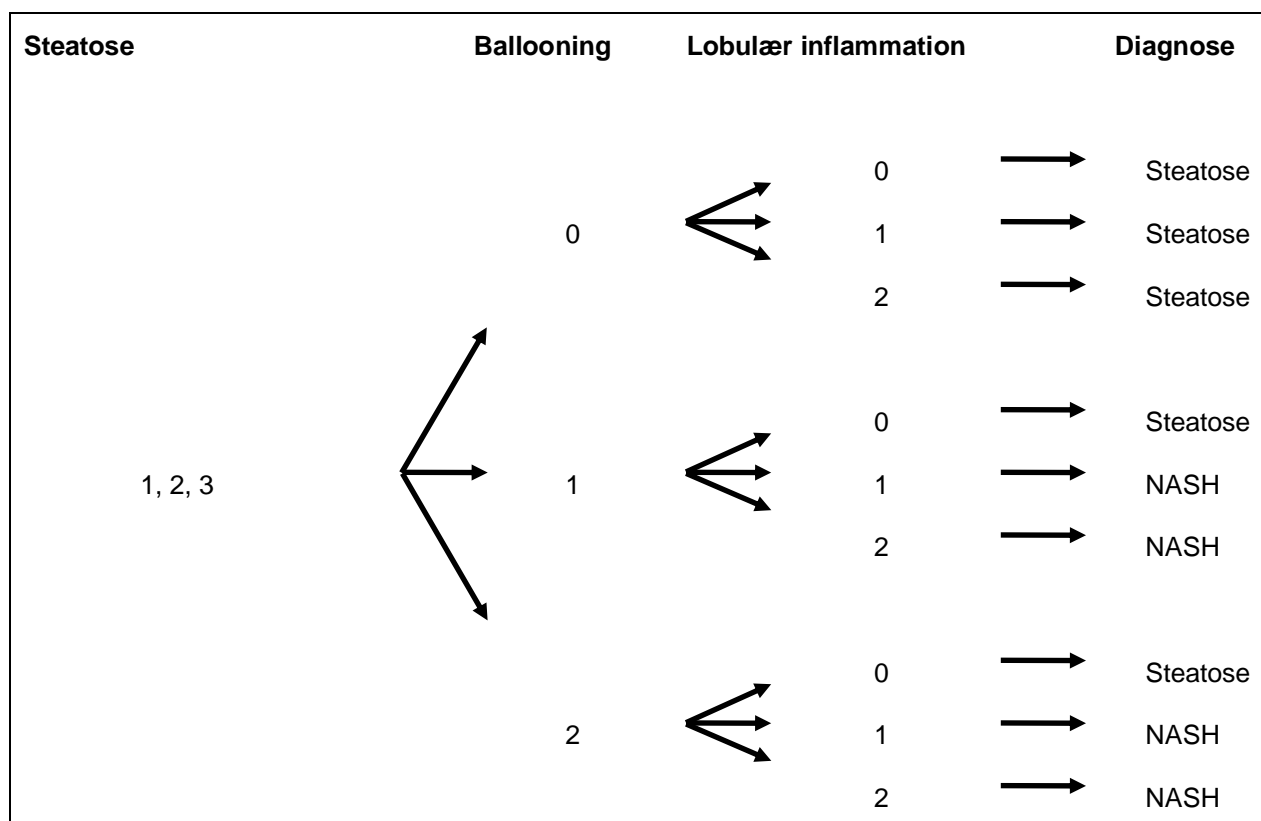
Fibrose kan vurderes ved elastografi. Det meste af den foreliggende evidens støtter Fibroscan [17]. Det anbefalede cut-off for at finde patienter med signifikant fibrose ved elastografi ligger omkring 7,0-9.0 kPa. XL-prober anbefales til patienter med adipositas (BMI > 30 kg/m²) [17]. Den negative prædiktive værdi er > 95 % [1, 18]. Andre metoder inkluderer "shear wave" elastografi med Acoustic-Radiation-Force-Impulse imaging (ARFI) og 2D-Shear Wave Elastography (SWE). Evidensen er sparsom men lovende [19, 20]. MR-elastografi er formentlig mere præcis end TE [21], men undersøgelsen er dyr og tidskrævende.

Histologi: **Leverbiopsi** er nødvendig for at stille diagnosen NASH med eller uden fibrose. Steatose inddeles i graderne 0 (< 5 %), 1 (5-33 %), 2 (33-66 %) og 3 (> 66 %) [2]. Den histologiske undersøgelse kan også kvantificere hepatocyt ballooning og inflammation samt fibrosegrad, der inddeles fra grad F0 til F4 (cirrose) [22]. Disse variable indgår i sammensatte scores som NAFLD Activity Score (NAS) [22] (Tabel 4) og "Steatosis, Activity and Fibrosis" (SAF) score [23] (Figur 4). Fibrosegraden angives ved Kleiner klassifikationen [2, 23]. SAF-score anvendes til at stille diagnosen, mens NAS score anvendes til vurdering af behandlingsrespons.

Tabel 4. NAS 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
Ballooning	0	Ingen
	1	Få balloonerede celler
	2	Mange celler/prominent ballooning

Figur 4. SAF score



Kliniske rekommandationer 1

- Der er ikke indikation for systematisk tidlig opsporing. Man kan på individuel basis vurdere, om der er indikation for udredning.
- Differentialdiagnoser bør udelukkes – særligt alkohol, medicin og viral hepatitis.
- Livsstilsintervention overvejes til alle med NAFLD.
- *Udenfor specialafdeling.* Overvej at anvende FIB-4 og/eller NFS ved vurdering af fibrosegrad og at henvise patienter med en høj risiko for fibrose uden effekt af livsstilsintervention til vurdering på specialiseret afdeling (FIB-4 > 1,45 eller NFS > -1,455). Overvej at henvise patienter med FIB-4 > 2,67 og NFS > 0,67 til vurdering på specialafdeling pga. høj risiko for avanceret fibrose.
- *På specialafdeling.* Differentialdiagnoser bør udelukkes. Overvej at kombinere FIB-4 og/eller NFS med elastografi til vurdering af fibrosegrad. Overvej leverbiopsi ved mistanke om signifikant fibrose.
- Den histologiske beskrivelse bør inkludere en kvantificering af steatose, inflammation, ballooning samt fibrosegrad med angivelse af SAF og NAS score.

Ikke-medicinsk behandling

Livsstilsinterventioner i form af kostændringer og øget fysisk aktivitet med henblik på vægttab og bedret metabolisk kontrol er en hjørnesteen i behandlingen af alle patienter med NAFLD. Vægttab med kostomlægning alene [24] eller kombineret med fysisk træning har en gavnlig effekt på histologiske forandringer [25, 26]. Det

er vist, at et vægttab på > 5 % reducerer steatose, mens vægttab ≥ 7 % medfører regression af fibrose hos ca. 50 % af patienter og vægttab ≥ 10 % medfører regression af fibrose hos 81 % af patienterne [26]. Vægttab er også associeret med en bedre livskvalitet. Der er ikke dokumentation for effekten på kliniske effektmål som cirrose udvikling og død.

Der findes ingen klar evidens for hvilken form for kostomlægning, der har bedst effekt. Flere diæter kan overvejes inklusive den såkaldte middelhavsdiet, som er rig på monoumættede fedtsyrer [27] eller en hypokalorisk diæt, som betyder et energiunderskud på 2100-4200 kJ/dag (500-1000 kcal/dag) [28]. Forbruget af fødevarer med højt indhold af kolesterol, mættede fedtsyrer, og fruktose bør begrænses.

Fysisk træning bestående af konditions- eller styrketræning har en positiv effekt på fedtindholdet i leveren [29]. Effekten kan ses uafhængigt af vægttab [29, 30]. Den største effekt ses hos patienter som trænede > 150 min/uge.

Vægttab er meget vanskelig at opnå og at vedligeholde [31, 32]. Patienter med NAFLD har en meget forskellig parathed til livsstilsændringer og vægttab [33], og der er behov for en koordineret indsats fra sundhedspersonale for at opnå effekt.

Kliniske rekommandationer 2

- Livsstilsinterventioner i form af kostændringer og øget fysisk aktivitet med henblik på vægttab og bedret metabolisk profil er den primære behandlingen til alle patienter med NAFLD.
- Et vægttab > 5 % reducerer steatose, mens vægttab ≥ 7 % medfører regression af fibrose hos 50 % og vægttab ≥ 10 % medfører regression af fibrose hos 81 % af patienterne. Der er ikke dokumentation for effekten på kliniske effektmål.
- Der findes ingen klar evidens for hvilken kostomlægning eller fysisk træning, der har bedst effekt.

Medicinsk behandling

Medicinsk behandling kan overvejes hos patienter med NASH og fibrose, hvis livsstilsintervention ikke har haft tilstrækkelig effekt. Vigtige endepunkter er forhindring af cirrose, hjertekarsygdom og HCC samt forbedret overlevelse. Ingen af de medicinske behandlinger har dokumenteret effekt på kliniske endepunkter, men der er fundet effekt på histologiske forandringer, der kan betragtes som surrogat effektmål for cirrose [34]. På baggrund af naturhistorien for NAFLD vurderes det usandsynligt, at der gennemføres et tilstrækkeligt antal randomiserede kliniske forsøg med kliniske effektmål og dermed accepteres det, at retningslinjer inkluderer surrogat effektmål [35] (39). Medicinsk behandling af NAFLD er en specialistopgave.

Baseret på en netværks-metaanalyse over randomiserede forsøg anbefales det at overveje at tilbyde vitamin E eller obeticholsyre til voksne med NASH og fibrose. Pioglitazon kan anvendes til samme patientgruppe efter nøje overvejelser, da der er mulige skadevirkninger. De øvrige behandlinger kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales.

Gennemgang af udvalgte præparater

Den formodede effekt af vitamin E (α -tocopherol) er at modvirke oxidativt stress og dermed NASH patogenesen [36]. Vitamin E 800 IU/dag har en mulig effekt på inflammation i enkelte studier og kan derfor overvejes til udvalgte patienter [37, 38]. Vitamin E behandling er primært undersøgt blandt ikke-diabetiske NASH patienter. Fald i ALAT er associeret med forbedring i histologi [38], og det anbefales derfor at vitamin E seponeres, hvis der ikke ses et signifikant fald i ALAT [3]. *Bivirkninger:* Højdosis E vitamin behandling medfører en øget mortalitet [39] og en dosis på 400 mg/dag medfører muligvis en øget risiko for prostatacancer i populationsstudier [40].

Obeticholsyre (obeticholic acid) er en syntetisk galdesyre, som aktiverer farnesoid X nuclear receptoren (FXR), øger insulinsensitivitet og sænker glukoneogenesen og plasma triglycerid. Behandlingen er associeret med et mindre væggtab. Randomiserede forsøg har vist en gavnlig effekt på histologi inklusive fibrose [34] og behandling i doseringen 25 mg/dag kan derfor overvejes til udvalgte patienter. *Bivirkninger* Præparatet er kun godkendt for nyligt og erfaringerne ringe. De primære bivirkninger angives at være hudkløe og dyslipidæmi.

Pioglitazon er en peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonist, som bedrer insulinfølsomheden i fedtvæv og reducerer frisætning af frie fedtsyrer til leveren. Randomiserede forsøg med pioglitazon 30-45 mg/dag viser en mulig effekt på inflammation [41, 42]. *Bivirkninger:* Pioglitazon medfører vedvarende vægtøgning på ca. 4 kg [36, 41] og en øget risiko for især blærecancer [43] og frakturer [44].

Behandling af følgetilstande

Alle NAFLD patienter bør tilbydes diagnostik og behandling af de hyppigt forekommende følgetilstande, som dyslipidæmi, hypertension, type 2 diabetes mellitus og søvnapnø [3]. Især statin-behandling kan være gavnlig herunder nedsætte risikoen for HCC [36, 45, 46].

Kliniske rekommandationer om medicinsk behandling

- Ingen lægemidler har vist effekt på kliniske endepunkter og anbefalinger om behandling af patienter med NAFLD er vejledende.
- Følgetilstande som T2DM, hypertension, hyperlipidæmi, iskæmisk hjertesygdom bør udredes og behandles efter vanlige retningslinjer.

Bariatrisk kirurgi

I Danmark anvendes bariatrisk kirurgi til patienter, hvor der ikke har været tilstrækkelig effekt af ikke-kirurgiske behandlinger. Indikation for henvisning til vurdering til bariatrisk kirurgi er 1) BMI > 35 kg/m² og type 2 diabetes, svær regulerbar hypertension, dokumenteret søvnapnø, polycystisk ovariesyndrom eller symptomgivende artrose i underekstremiteterne eller 2) BMI > 40 kg/m² efter individuel lægefaglig vurdering. NAFLD/NASH er ikke en godkendt indikation i Danmark [47].

Litteratursøgning

Litteratur søgning (April 2019): Søgeord: Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, vitamin E, insulin sensitizers, pioglitazone, obeticholic acid, liraglutide, bariatric surgery.

Interessekonflikter

- LLG: Bevillinger og foredrag: Novo Nordisk, Alesion, Vingmed, Intercept, Norgine
- HG: Bevillinger, foredrag, advisory board: NOVO Nordisk Fonden, Abbvie, Intercept, Eurohart, ARLA, Norgine, Ipsen
- JMB: Bevillinger og foredrag: ARLA, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Navamedic, Norgine, Novo Nordisk, Mundipharma, Sanofi Aventi
- KK: Foredrag: Norgine
- SDL, PHF, SH, PT, TT: Ingen

Referencer

1. Heebøll S, Pildal J, Gluud LL, Grønbæk H, Junker AE, Grandt JJV, et al. Tidlig opsporing af non-alkoholisk fedtleversygdom og non-alkoholisk steatohepatitis - National Klinisk Retningslinje 2019. Available from: <https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR/NKR-udgivelser-efter-emne>.
2. 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 (Baltimore, Md)*. 2012;56(5):1751-9. doi: 10.1002/hep.25889. PubMed PMID: 22707395.
3. European Association for the Study of the L, 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. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PubMed PMID: 27062661.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431. PubMed PMID: 26707365.
5. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(4):643-54 e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014. PubMed PMID: 24768810; PubMed Central PMCID: PMC4208976.
6. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043. PubMed PMID: 25935633; PubMed Central PMCID: PMC4516664.
7. 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 (Baltimore, Md)*. 2015;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368. PubMed PMID: 25125077.
8. 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. doi: 10.2337/dc15-0140. PubMed PMID: 26156527.
9. 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. Epub 2011/06/01. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. PubMed PMID: 21623852.

10. 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* (Baltimore, Md). 2014;59(6):2188-95. doi: 10.1002/hep.26986. PubMed PMID: 24375711.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-31.
12. 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.
13. 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* (Baltimore, Md). 2012;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762. PubMed PMID: 22488764.
14. 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* (Baltimore, Md). 2006;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178. PubMed PMID: 16729309.
15. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(10):1104-12. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033. PubMed PMID: 19523535; PubMed Central PMCID: PMC3079239.
16. 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* (Baltimore, Md). 2011;54(3):1082-90. doi: 10.1002/hep.24452. PubMed PMID: 21618575; PubMed Central PMCID: PMC34197002.
17. 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* (Baltimore, Md). 2010;51(3):828-35. doi: 10.1002/hep.23425. PubMed PMID: 20063276.
18. 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* (Baltimore, Md). 2010;51(2):454-62. doi: 10.1002/hep.23312. PubMed PMID: 20101745.
19. 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. doi: 10.1148/radiol.10091662. PubMed PMID: 20529989.
20. 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. doi: 10.1016/j.diii.2015.11.001. PubMed PMID: 26655870.
21. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.048. PubMed PMID: 26677985.
22. 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* (Baltimore, Md). 2005;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701. PubMed PMID: 15915461.
23. 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* (Baltimore, Md). 2014;60(2):565-75. doi: 10.1002/hep.27173. PubMed PMID: 24753132.
24. 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. Epub 2011/07/05. doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.010. PubMed PMID: 21723839.
25. 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* (Baltimore, Md). 2009.

26. 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. Epub 2015/04/14. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. PubMed PMID: 25865049.
27. 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. Epub 2013/03/15. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012. PubMed PMID: 23485520.
28. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80. Epub 2013/12/21. doi: 10.2337/dc14-S014. PubMed PMID: 24357209.
29. 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. Epub 2015/04/13. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.022. PubMed PMID: 25863524.
30. St GA, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors. *J GastroenterolHepatol*. 2009;24(3):399-407.
31. 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 (Silver Spring)*. 2007;15(2):413-20. Epub 2007/02/15. doi: 10.1038/oby.2007.530. PubMed PMID: 17299115.
32. Hill JO, Thompson H, Wyatt H. Weight maintenance: what's missing? *J Am Diet Assoc*. 2005;105(5 Suppl 1):S63-6. Epub 2005/05/04. doi: 10.1016/j.jada.2005.02.016. PubMed PMID: 15867898.
33. 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. *Journal of hepatology*. 2013;58(4):771-7. Epub 2012/12/04. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.031. PubMed PMID: 23201248.
34. 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. Epub 2014/12/04. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4. PubMed PMID: 25468160; PubMed Central PMCID: PMC4447192.
35. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(1):344-53. Epub 2011/04/27. doi: 10.1002/hep.24376. PubMed PMID: 21520200.
36. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;52(1):79-104. Epub 2010/06/26. doi: 10.1002/hep.23623. PubMed PMID: 20578268.
37. 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. Epub 2010/04/30. doi: NEJMoa0907929 [pii]
10.1056/NEJMoa0907929. PubMed PMID: 20427778; PubMed Central PMCID: PMC2928471.
38. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):134-43. Epub 2013/05/31. doi: 10.1111/apt.12352. PubMed PMID: 23718573; PubMed Central PMCID: PMC3775262.
39. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2014;17(1):40-4. Epub 2013/11/19. doi: 10.1097/MCO.000000000000009. PubMed PMID: 24241129.
40. 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. Epub 2011/10/13. doi: 10.1001/jama.2011.1437. PubMed PMID: 21990298; PubMed Central PMCID: PMC4169010.
41. 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. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x. PubMed PMID: 22050199; PubMed Central PMCID: PMC3488596.

42. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkestian 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. doi: 10.1097/MD.0000000000004529. PubMed PMID: 27512874; PubMed Central PMCID: PMC4985329.
43. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541. Epub 2016/04/01. doi: 10.1136/bmj.i1541. PubMed PMID: 27029385; PubMed Central PMCID: PMC4816602.
44. 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. Epub 2015/06/26. doi: 10.1007/s00125-015-3660-2. PubMed PMID: 26109213.
45. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63(3):705-12. Epub 2015/05/20. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.006. PubMed PMID: 25980762.
46. 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;7(16):21753-62. Epub 2016/03/05. doi: 10.18632/oncotarget.7832. PubMed PMID: 26943041; PubMed Central PMCID: PMC45008320.
47. Troest A, Martinsen AW, Engberg AS, Richelsen B, Abild CB, Jørgensen DG, et al. NKR: Fedmekirurgi 2017. Available from: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2017/NKR-Fedmekirurgi>.

Appendiks:

Fibrose scores	Udregning og tolkning
Fibrosis 4 calculator (FIB-4)	$\text{FIB-4} \cdot \frac{\text{alder} \cdot \text{ASAT}}{\text{trombocytal} \cdot \sqrt{\text{ALAT}}}$
- resultat	<ul style="list-style-type: none"> • < 1,45: forudsiger ingen signifikant fibrose (F0-F2) • 1,45 og 2,67: gråzone • > 2,67: 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 x forekomst af DM/IGT (ja = 1, nej = 0) + 0,99 x AST/ALT ratio - 0,013 x trombocytal (x10 ⁹ /l) - 0,066 x 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)
<p>Begge kan udregnes online på henholdsvis http://www.hcvonline.org/page/clinical-calculators/fib-4 og http://nafldscore.com/index.php</p> <p>DM = diabetes mellitus; IGT = nedsat glukose tolerance</p>	