

Statusartikel

Ny nomenklatur for fedtleversygdomme

Camilla Dalby Hansen^{1, 2}, Katrine Prier Lindvig^{1, 2}, Henning Grønbæk^{3, 4}, Lise Lotte Gluud^{5, 6}, Maja Thiele^{1, 2} & Aleksander Krag^{1, 2}

1) Center for Leverforskning, Afdeling for Medicinske Mave- og Tarmsygdomme, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 5) Gastroenheden, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 6) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

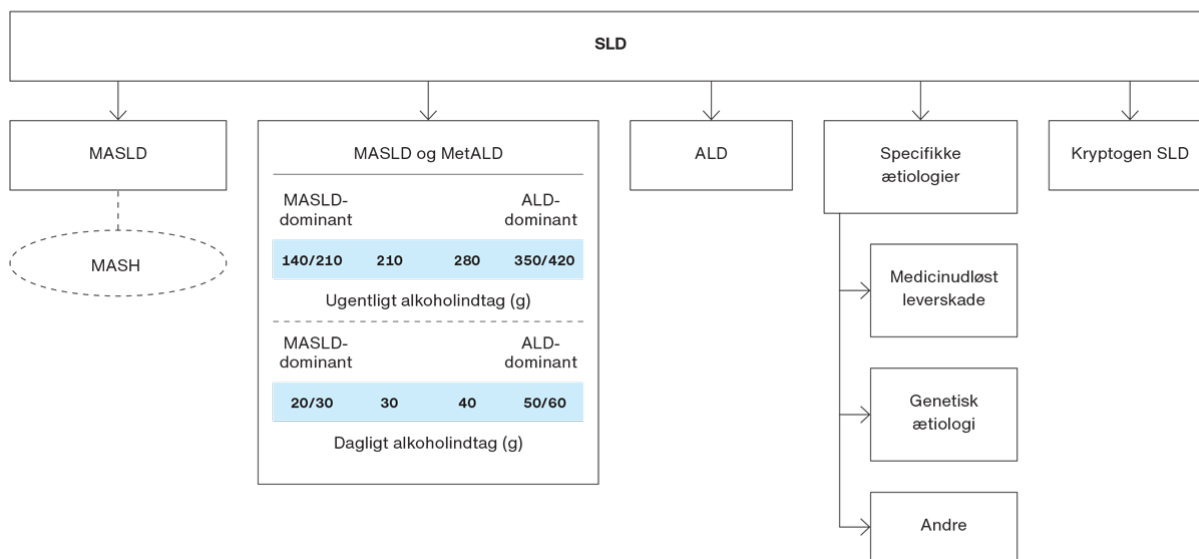
Ugeskr Læger 2024;186:V12230778. doi: 10.61409/V12230778

HOVEDBUDSKABER

- Fedtleversygdom har skiftet navn til steatotisk leversygdom.
- Nonalkoholisk fedtleversygdom har skiftet navn til metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom, og nonalkoholisk fedtleverbetændelse til metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom.
- Metabolisk og alkoholrelateret leversygdom bruges til at beskrive patienter med både metaboliske risikofaktorer og intermediært alkoholindtag. Alkoholrelateret leversygdom bruges til at beskrive patienter med et højt alkoholindtag.

I 2023 har fedtleversygdom skiftet navn til steatotisk leversygdom (SLD), som refererer til sygdomme, hvor fedt (steatose) ophobes i levercellerne (**Figur 1**) [1]. SLD har flere underkategorier, bestemt af de tilgrundliggende ætiologiske faktorer. Patienter med kardiometaboliske risikofaktorer i form af overvægt, insulinresistens, diabetes, dyslipidæmi og hypertension samt et lavt indtag af alkohol kan diagnosticeres med metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom (MASLD). Patienter med et længerevarende højt forbrug af alkohol kan diagnosticeres med alkoholrelateret leversygdom (ALD) uanset tilstedeværelsen af kardiometaboliske risikofaktorer. Endelig kan patienter med både kardiometabolisk risiko og intermediært alkoholindtag nu diagnosticeres med metabolisk og alkoholrelateret leversygdom (MetALD).

FIGUR 1 Spektrum af steatotisk leversygdom (SLD). Her ses spektrummet af SLD samt underkategorierne. SLD kan diagnosticeres via UL-skanning eller anden billeddiagnostik, hvor der påvises steatose i leveren, og kan have mange forskellige ætiologier. Metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom (MASLD) er defineret som hepatisk steatose og tilstedeværelse af mindst én kardiometabolisk risikofaktor, uden at der er andre årsager til steatose. Patienter med MASLD og steatohepatitis har metabolisk dysfunktionsassocieret steatohepatitis (MASH). Metabolisk og alkoholrelateret leversygdom (MetALD) er diagnosen for patienter med både kardiometabolisk risiko og et intermediært alkoholforbrug. Alkoholrelateret leversygdom (ALD) er diagnosen for patienter med et højt alkoholindtag. Andre årsager til SLD skal altid overvejes, og flere ætiologier af steatose kan eksistere samtidigt. Figuren er oversat fra [1].



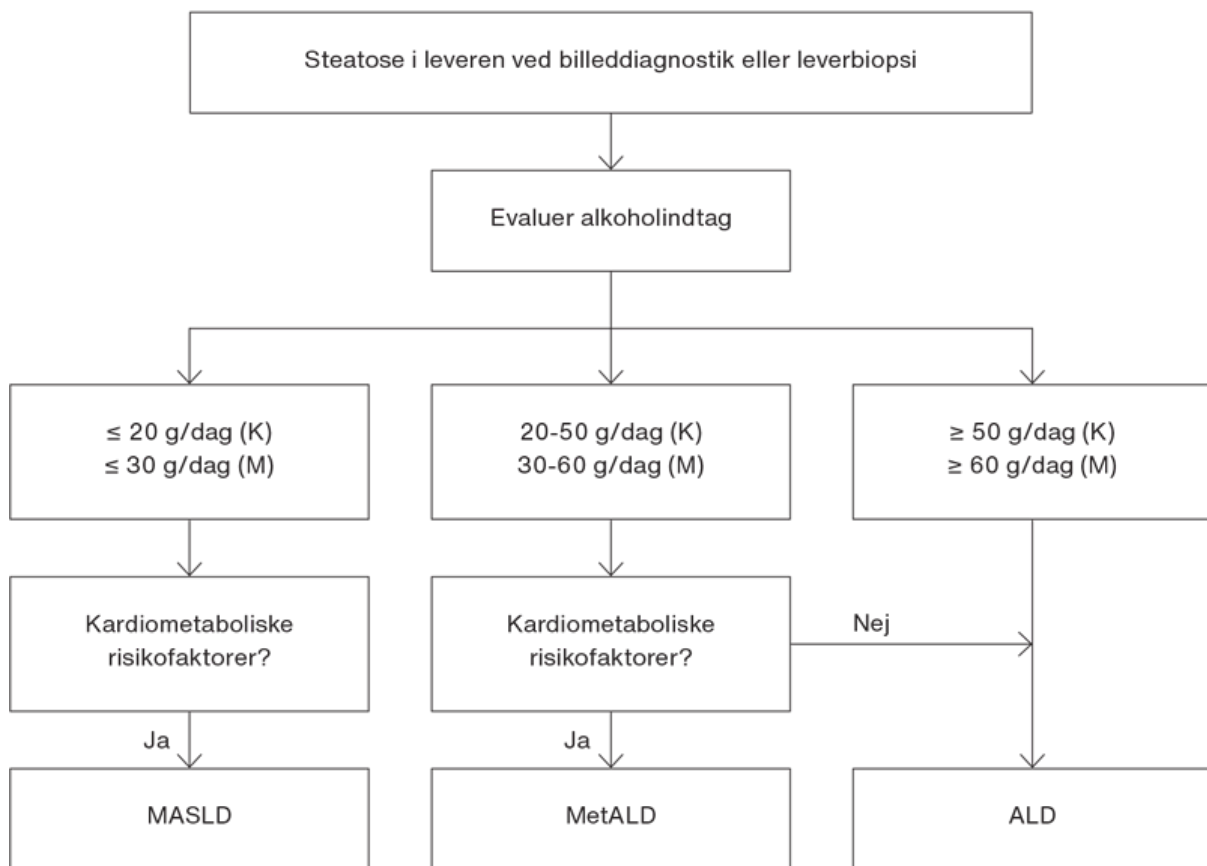
Navneændringerne vil have betydning for over en million danskere, som estimeres at have SLD [3], samt for sundhedsprofessionelle, der skal begynde at anvende den nye terminologi.

FEDTLEVERSYGDOM SKIFTER NAVN TIL STEATOTISK LEVERSYGDOM

SLD er en paraplybetegnelse, der omfatter MASLD, ALD og MetALD. Foruden disse eksisterer der andre årsager til steatose i leveren såsom medikamentelt udløst leverskade, genetisk udløst leverskade, f.eks. Wilsons sygdom, samt en række andre leversygdomme, f.eks. kronisk hepatitis C-infektion, hvor der kan ses øget mængde fedt i leveren. Hvis ætiologien ikke kendes, kalder man leversygdommen for kryptogen SLD (Figur 1). Ændringen fra fedtleversygdom til SLD sigter mod at eliminere den stigmatisering, der er associeret med fedtleversygdom, og skal bidrage til at skabe en mere objektivt klingende beskrivelse. Derudover har den til formål at integrere alkoholindtag på en mere nuanceret måde i klassifikationen og afspejle, at sygdommene udspiller sig over et ætiologisk spektrum (Figur 1). De fleste danskere drikker alkohol, og ca. 20% drikker jævnligt mere end fem genstande ved samme lejlighed, såkaldt rusdrikning, også kaldet binge drinking. Et tilsvarende antal danskere drikker mere end ti genstande om ugen [4].

Forskellige billedteknikker kan med varierende sensitivitet påvise SLD, og oftest er UL-skanning første billedteknik. Histologisk stilles diagnosen SLD ved påvisning af mere end 5% steatose i levercellerne. Den diagnostiske proces for at identificere den underliggende årsag til den steatotiske leversygdom er angivet i Figur 2.

FIGUR 2 Klassifikation af steatotisk leversygdom. Hos patienter med påvist steatose i leveren kan den videre klassifikation foregå ved at identificere patienternes alkoholforbrug og kardiometaboliske risikofaktorer. Patienter med lavt alkoholforbrug og mindst én kardiometabolisk risikofaktor uden andre oplagte ætiologier kan klassificeres som havende metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom (MASLD). Patienter med intermediært alkoholforbrug og kardiometaboliske risikofaktorer uden andre oplagte ætiologier har metabolisk og alkoholrelateret leversygdom (MetALD). Individuer med højt alkoholforbrug har alkoholrelateret leversygdom (ALD). Alkoholindtaget er opdelt i forbrug for kvinder (K) og mænd (M).



Nonalkoholisk fedtleversygdom bliver til metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom, og nonalkoholisk fedtleverbetændelse bliver til metabolisk dysfunktionsassocieret steatohepatitis

Nonalkoholisk fedtleversygdom kendt som NAFLD udgår af terminologien, da ordene alkoholisk og »fatty« er vurderet stigmatiserende. Desuden ønskede man en diagnose, der stilles ud fra tilstedeværelsen af metaboliske risikofaktorer i modsætning til den tidligere eksklusionsdiagnose, der var baseret på et fravær af alkoholindtag (Figur 2) [2]. Ordet »nonalkoholisk« gav ydermere grundlag til forvirring, og mange patienter med MASLD oplevede frustration over, at ordet alkohol indgik i den tidligere diagnosebetegnelse, hvilket kunne medføre fejlagtige associationer til alkoholrelateret leversygdom [5]. Når personer med MASLD udvikler steatohepatitis med inflammation og ballooning, dvs. en særlig form for celledød, i leveren, kaldes det nu metabolisk dysfunktionsassocieret steatohepatitis (MASH) i stedet for det tidligere nonalkoholisk fedtleverbetændelse (NASH) [1].

Diagnosen MASLD kræver ud over påvisning af mere end 5% steatose i leveren mindst én kardiometabolisk

risikofaktor (Figur 3). Derudover forudsætter MASLD-diagnosen et dagligt alkoholforbrug ≤ 20 g/dag, dvs. 1,5 genstande, for kvinder og ≤ 30 g/dag, dvs. 2,5 genstande, for mænd. Hvis dette ikke er tilfældet, klassificeres patienten i enten MetALD-kategorien eller ALD-kategorien, afhængigt af forbruget af alkohol (Figur 1).

FIGUR 3 Patienter med steatotisk leversygdom (SLD) skal have identificeret deres kardiometaboliske risikofaktorer. Hvis de har mindst én af disse faktorer, kan SLD'en klassificeres som metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom eller metabolisk og alkoholrelateret leversygdom afhængigt af deres alkoholforbrug, og af om de har andre oplagte ætiologier eller ej. Det er desuden vigtigt at få identificeret disse faktorer, fordi en intervention kan forbedre prognosen hos personer med SLD.

Kardiometaboliske risikofaktorer

BMI ≥ 25 kg/m ² eller taljemål > 94 cm (M) / > 80 cm (K)
Type 2-diabetes
Hypertension
Plasma-højdensitetslipoproteinkolesterol $\leq 1,0$ mmol/l (M) / $\leq 1,3$ mmol/l (K) eller i behandling for hyperkolesterolemie
Plasma-triglyceridniveau $\geq 1,70$ mmol/l (M/K)

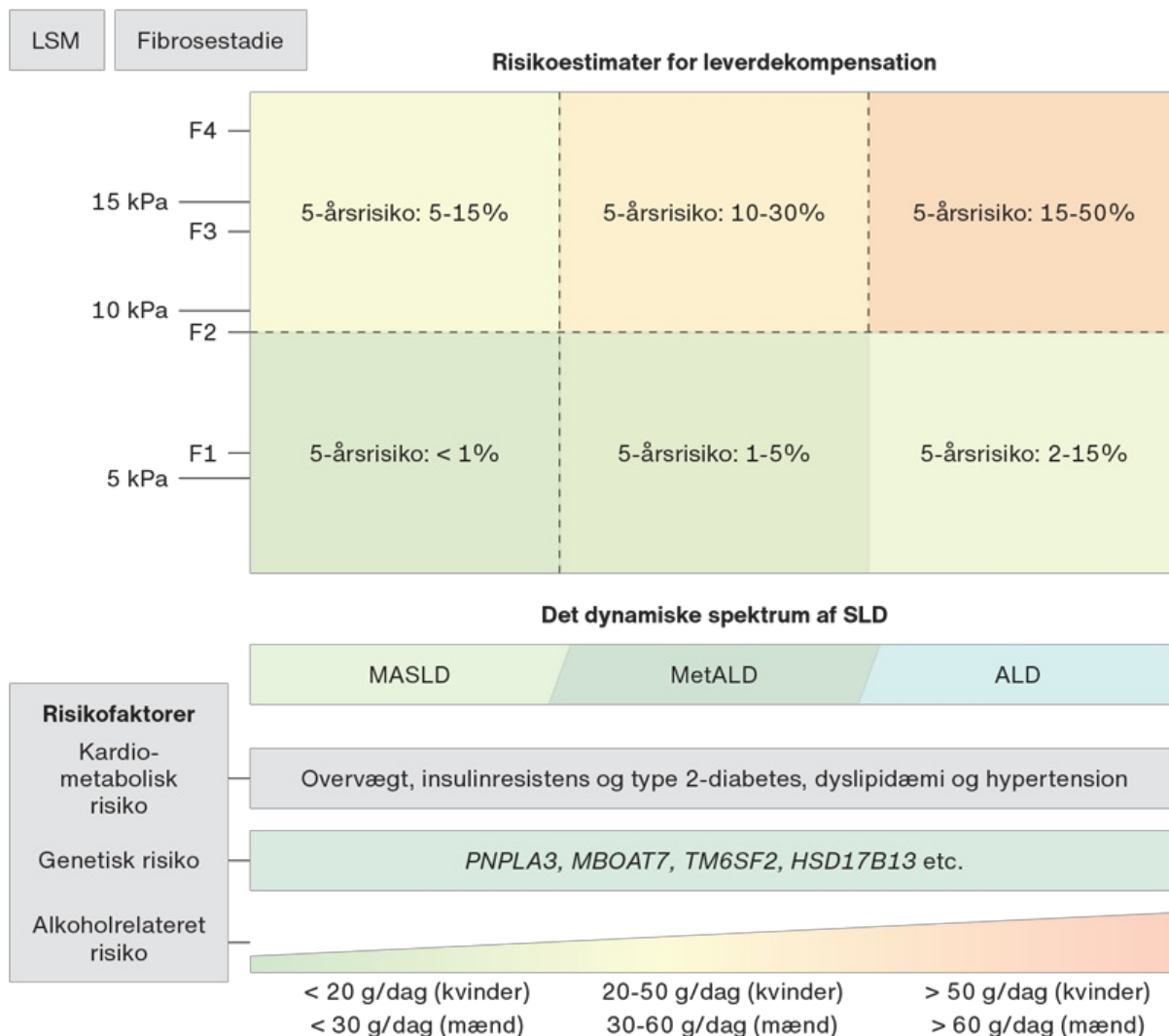
K = kvinder; M = mænd.

Introduktion af metabolisk og alkoholrelateret leversygdom – en ny sygdomskategori

Som anført er MetALD en ny sygdomskategori til personer med leversteatose, som både har kardiometaboliske risikofaktorer og et intermediært alkoholindtag (Figur 1 og Figur 2). Alkoholindtaget hos personer med MetALD skal for kvinder være 20-50 g/dag, dvs. 1,5-4 genstande, og for mænd 30-60 g/dag, dvs. 2,5-5 genstande. MetALD er opstået som en konsekvens af den kliniske virkelighed, hvor mange patienter både har et betydeligt alkoholforbrug og samtidige kardiometaboliske risikofaktorer, og dermed risiko for mere alvorlig leversygdom.

Alkohol er den risikofaktor, som forårsager hurtigst progression af leversygdom [6, 7], og når alkohol kombineres med metaboliske risikofaktorer, sker progressionen hurtigere, og prognosen forværres [8]. For personer med MetALD og signifikant fibrose estimeres det, at femårsrisikoen for at udvikle hepatisk dekomensation er 10-30% (Figur 4). Disse patienter har mange risikofaktorer, som kan påvirkes og dermed forbedre prognosen. Foruden en nedsættelse af alkoholforbruget vil de have stor gavn af at få optimeret deres kardiometaboliske risikofaktorer, herunder optimering af diæt, glykæmisk profil og lipidprofil samt blodtryk. Det er derfor vigtigt at få identificeret både alkoholindtag og metaboliske risikofaktorer hos patienter med SLD.

FIGUR 4 Risikofaktorer for steatotisk leversygdom samt fibroseophobning i leveren påvirker femårsprognosen for at udvikle dekompenseret leversygdom [9].



ALD = alkoholrelateret leversygdom; F1 = fibrose, stadie 1; F2 = fibrose, stadie 2; F3 = fibrose, stadie 3; F4 = fibrose, stadie 4 (cirrose); LSM = leverstivhedsmåling; MASLD = metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom; MetALD = metabolisk og alkoholrelateret leversygdom; SLD = steatotisk leversygdom.

Alkoholisk leversygdom bliver til alkoholrelateret leversygdom

Alkoholisk leversygdom har ændret navn til alkoholrelateret leversygdom (ALD) [10]. Ændringen sigter mod at reducere stigmatiseringen forbundet med begrebet »alkoholisk« og erstatte det med »alkoholrelateret«.

Diagnosen ALD kan stilles for kvinder med et alkoholforbrug ≥ 4 genstande pr. dag og for mænd ≥ 5 genstande pr. dag uanset deres kardiometaboliske risiko. Rationalet bag dette er, at et alkoholforbrug, der overstiger disse genstandsgrænser (Figur 2), har så stor betydning for ætiologien og prognosen, at diagnosen ALD stilles på trods af den kardiometaboliske risiko.

Det er vigtigt at understrege, at alkohol stadigvæk er den livsstilsfaktor, der har størst prognostisk betydning hos personer med SLD, hvor det anslås, at 15-50% af personerne med ALD og signifikant fibrose udvikler cirrose

med dekompenisering inden for fem år sammenlignet med 5-15% af personerne med MASLD (Figur 4).

OPSPORING AF FIBROSE HOS FOLK MED STEATOTISK LEVERSYGDOM

SLD er som nævnt en meget udbredt tilstand, og det anslås, at over en million danskere har enten MASLD, MetALD eller ALD. Fælles for alle underkategorier af SLD er, at der hos nogle personer med steatose er risiko for udvikling af en inflammatorisk reaktion, som sætter gang i fibrogenese i leveren. Fibrose er den faktor, som har størst indflydelse på prognosen hos folk med SLD, fordi fibrosen kan føre til levercirrose og nedsat leverfunktion [11], og hos personer med ALD vil fibrogenesen ske i et hurtigere tempo end hos personer med MetALD og MASLD (Figur 4). Det er derfor vigtigt at identificere patienter med leverfibrose så tidligt som muligt. Sundhedspersonale anbefales at bruge den hurtige og prisvenlige ikkeinvasive blodprøve Fibrosis-4 (FIB-4) [12], der kombinerer aspartat-aminotransferase, alaninaminotransferase, trombocytal og alder for at finde folk med risiko for fibrose i leveren. Testen er implementeret i alle danske regioner, og internationale retningslinjer anbefales det at anvende den som den første screening hos personer med risikofaktorer, herunder type 2-diabetes (T2D), et BMI over 30 og hos folk med et intermediært til højt alkoholforbrug [12]. Hvis FIB-4-resultatet er $< 1,30$, er der ikke risiko for fibrose, men hvis FIB-4 er $> 2,67$, er der risiko for væsentlig fibrose, og patienten kan henvises direkte til yderligere udredning på en afdeling med hepatologisk ekspertise. Er FIB-4 mellem 1,30 og 2,67, anbefales i første omgang intervention rettet mod risikofaktorer, særligt livsstilsintervention via kost og motion, alkoholabstinens og forbedret kontrol af T2D, dyslipidæmi og hypertension [13, 14]. Efter seks måneders intervention anbefales det at gentage målingen og henviser til yderligere hepatologisk udredning, hvis FIB-4 stadigvæk er forhøjet eller i tvivlstilfælde.

Der findes endnu ikke nogen godkendte medikamenter til behandling af SLD, hvorfor anbefalingen primært er livsstilsintervention.

KONKLUSION

SLD er det nye navn, som erstatter fedtleversygdom og inkluderer nu underkategorierne MASLD, MetALD og ALD. Navneændringerne sigter mod at integrere alkoholindtag og metaboliske risikofaktorer på en mere nuanceret måde i sygdomsklassifikationen samt at reducere stigmatisering. Tidlig identifikation af patientens ætiologi er vigtig for prognosen, som kan forbedres markant ved intervention rettet mod de udløsende faktorer. FIB-4-blodprøven anbefales til at opdage leverfibrose hos personer SLD.

Korrespondance *Camilla Dalby Hansen*. E-mail: camilla.dalby.hansen@rsyd.dk

Antaget 13. marts 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 6. maj 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V12230778

doi 10.61409/V12230778

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

New nomenclature for fatty liver disease

This review investigates that, in 2023, fatty liver disease underwent a name change to “steatotic liver disease” (SLD). SLD now includes metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), alcohol-related liver disease (ALD), and metabolic and alcohol-related liver disease (MetALD). The renaming aims to better incorporate alcohol intake and metabolic risk factors into disease classification and to diminish the stigma associated with the previous nomenclature. Early identification of the patient’s aetiology is important for the prognosis which can be improved by interventions against the causative risk factors.

REFERENCER

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
2. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
3. Hansen CD, Lindvig KP, Grønbaek H et al. Nonalkoholisk fedtlever-sygdom ved overvægt og metabolisk syndrom. *Ugeskr Læger* 2022;184:V04220239.
4. Jensen HAR, Davidsen M, Møller SR et al. Danskernes sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2021, 2022. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc_lang=da&hash=5C9A9A81483F6C987D5651976B72ECB2 (12. nov. 2023).
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
6. Allen AM, Therneau TM, Ahmed OT et al. Clinical course of non-alcoholic fatty liver disease and the implications for clinical trial design. *J Hepatol*. 2022;77(5):1237-1245. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.004>
7. Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S et al. Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2021;75(5):1017-1025. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.037>
8. Israelsen M, Juel HB, Detlefsen S et al. Metabolic and genetic risk factors are the strongest predictors of severity of alcohol-related liver fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;20(8):1784-1794.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.038>
9. Israelsen M, Torp N, Johansen S et al. MetALD: new opportunities to understand the role of alcohol in steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(10):866-868. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00206-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00206-6)
10. European Association for the Study of the Liver; American Association for the Study of Liver Diseases; Latin American Association for the Study of the Liver; Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Ending stigmatizing language in alcohol and liver disease: a liver societies’ statement. *J Hepatol*. 2023;79(6):1347-1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.016>
11. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P 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):1547-1554. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>
12. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative. EASL Clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
13. Lindvig K, Krag A, Thiele M. Tidlig opsporing af alkoholrelateret leversygdom. *Ugeskr Læger*. 2021;183:V12200947.
14. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>