

Prognose og behandling af nonalkoholisk fedtleversygdom og steatohepatitis

Sara Heebøll, Konstantin Kazankov, Marianne Kjær Poulsen, Hendrik Vilstrup & Henning Grønbaek

STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling V,
Aarhus Universitets-
hospital, Nørrebrogade

Nonalkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) er nu den hyppigste leversygdom i verden, og forekomsten stiger, også blandt børn og unge, pga. lidelsens tætte relation til livsstil og fedme.

Diagnosen stilles i praksis hos overvægtige personer med transaminasæmi, steatosetegn ved ultralyd (UL)-skanning af leveren, alkoholforbrug under 20 g/dag og anden leversygdom udelukket. Kun ved leverbiopsi kan man skelne mellem ren steatose og undergruppen, nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), hvor der ud over makroglobulær fedtophobning er *ballooning* af leverceller, lobulær inflammation og oftest pericellulær fibrose. Patogenesen for NAFLD/NASH er ikke fuldstændigt forstået, men sygdommen opfattes oftest som det hepatiske element i det metaboliske syndrom.

I større populationsstudier med UL- eller magnetisk resonans-skanning angives hyppigheden af NAFLD at være op til 33% i Sydeuropa og USA. Blandt svært overvægtige mennesker har næsten alle steatose, og op mod halvdelen har NASH [1]. Hyppigheden er desuden undersøgt i leverbiopsier fra leverdonorer og afdøde, hvor man har fundet NAFLD hos 20-50% (Figur 1) [1].

NATURHISTORIE

Det er uafklaret, om ren steatose fører til NASH, eller

om NASH udvikles selvstændigt. I flere biopsibase-rede studier har man dog beskrevet et forløb fra steatose via NASH til cirrose. I et lille nyt studie har man fundet, at ren steatose hos 25% af patienterne progredierer til NASH over tre år [2]. Denne rate er noget højere, end hvad der er fundet i andre studier, muligvis fordi NASH var defineret ved mildere forandringer.

I de øvrige studier er udviklingen af NASH beskrevet fra diagnosen stilles (Figur 1). Der var fibrose hos 25-33%, og over ca. fem år progredierede tilstanden hos op mod halvdelen af NASH-patienterne [1, 3]. Risikofaktorerne for udvikling af fibrose er alder > 45-50 år, diabetes, insulinresistens, fedme, vægtøgning og hypertension [4]. Fibrosen er dog ikke kun progredierende; blandt knap en tredjedel er den aftagende [1]. Cirrose med/uden komplikationer er set ved diagnosen hos 10-15% af patienterne med NASH [4, 5].

PROGNOSE

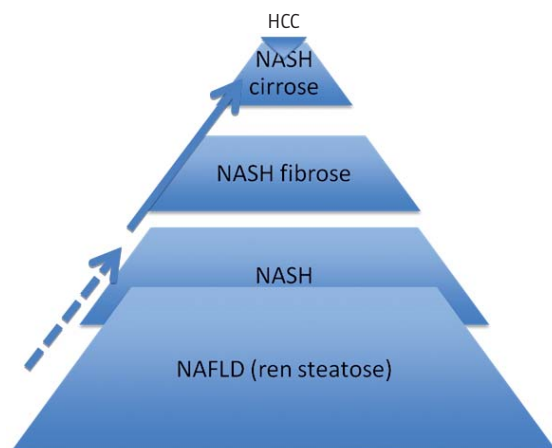
I et dansk registerbaseret befolkningsstudie fandt man for første gang en mere end fordoblet dødelighed ved NAFLD (inklusive mulig NASH) i forhold til baggrundsbefolkningens dødelighed [6]. Dette blev senere bekræftet, da Adams *et al* påviste en forhøjet mortalitet hos 420 patienter med radiologisk eller histologisk NAFLD, og af adskillige andre studier, som viste øget morbiditet og mortalitet, bl.a. lever relateret [7].

Der findes ni biopsibaserede prognosestudier med godt 600 patienter med NAFLD og 250 patienter med NASH-cirrose og langtidsopfølgning op til 21 år [3]. Den samlede tendens viste ingen mortalitetsøgning ved ren steatose, men øgning ved NASH. I et dansk studie påviste man f.eks. samme dødelighed som i baggrundsbefolkningen for patienter, der havde ren steatose [8], og i bl.a. svenske studier har man påvist, at den nedsatte overlevelse ved NASH skyldes kardiovaskulær og leverrelateret mortalitet. Ved NASH er leverrelateret død den tredjehyppigste dødsårsag efter hjerte- og cancerrelateret død, mens det er den 13.-hyppigste dødsårsag i baggrundsbe-folkningen [4].

I andre studier beskrives prognosen for patienter,

FIGUR 1

En tredjedel af patienterne med nonalkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) menes at have nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) ved diagnosen. I et studie er det fundet, at op mod 25% progredierer fra steatose til NASH over tre år. Af patienterne med NASH får op mod halvdelen tiltagende fibrose, 10-15% cirrose og 5-10% hepatocellulært karcinom (HCC).



der har NASH med cirrose. Risikoen for komplikationer hos disse patienter svarer til det vanlige (varicer ca. 50%, variceblødning 20-25%, ascites 20-50% og hepatisk encefalopati 13-33%), men dødeligheden på 20-25% efter 5-10 år er dog noget lavere end for andre cirrosetyper [1, 3]. Patienter med NASH-cirrose havde ligesom patienter med andre cirrosetyper øget risiko for at få hepatocellulært karcinom [1, 7]. NASH-cirrose udgør i dag 10% af indikationerne for levertransplantationer i USA.

Påvisning af såvel NASH som fibrose i leverbiopsier er således af betydelig prognostisk betydning [4].

NONALKOHOLISK FEDTLEVERSYGDOM, NONALKOHOLISK STEATOHEPATITIS, DIABETES OG KARDIOVASKULÆR SYGDOM

I kraft af at NAFLD indgår i det metaboliske syndrom, ses sygdommen overordentligt hyppigt hos patienter med type 2-diabetes og insulinresistens [9]. Herudover er NAFLD i sig selv en risikofaktor for senere udvikling af type 2-diabetes [10].

Hos patienter med NASH forekommer kardiovaskulær død dobbelt så hyppigt som i baggrundsbeholdningen [9], og den er den hyppigste dødsårsag. Den langsomme progression af NASH betyder, at patienterne oftest dør af kardiovaskulær sygdom, før de får cirrose. Den øgede cancerrisiko (bl.a. kolorektalcancer) trækker i samme retning. Der findes ikke evidens for, at ren steatose er forbundet med kardiovaskulær morbiditet og mortalitet [11].

BEHANDLING

Førstelinjebehandlingen ved NAFLD/NASH er vægttab og motion, som medfører reduktion af de biokemiske og histologiske forandringer [12]. Der er dog ikke gennemført langtidsstudier, hvor man kunne påvise nogen effekt på prognosen. Samtidig kan en stor gruppe patienter ikke opnå og/eller vedligeholde et vægttab, hvorfor der er fokus på farmakologisk behandling. På grund af sygdommens og behandlingernes risikoprofiler bør dette som hovedregel kun overvejes ved NASH.

Vi redegør her for effekterne af de to bedst dokumenterede behandlinger af NASH: E-vitamin og glitazoner. Også her gælder det, at der foreligger biokemiske og histologiske data, men ikke oplysninger om cirrose eller død [13, 14]. Vi omtaler desuden kort bariatrisk kirurgi. Der findes studier af metforminbehandling af NASH, men der ikke fundet effekt, og studierne omtales ikke yderligere her [13].

E-VITAMIN

E-vitamin (tocopherol) modvirker peroxidation af umættede frie fedtsyrer i leveren, dannelse af frie



FAKTABOKS

Prævalens: Leversteatose forekommer hos op mod 30% af befolkningen. Blandt svært overvægtige findes det hos næsten alle, og op mod halvdelen har desuden inflammation af leveren, nonalkoholisk steatohepatitis (NASH).

Prognose: Simpel steatose er godartet, men øger risiko for diabetes, mens overlevelsen blandt patienter med NASH er nedsat pga. øget kardiovaskulær og leverrelateret mortalitet.

Behandlingsanbefalinger

Patienter med ren steatose tilrådes motion og kostomlægning med vægttab som mål.

Patienter, der har NASH uden diabetes, behandles med E-vitamin.

Patienter, der har NASH med diabetes, behandles med pioglitazon.

radikaler og syntese af proinflammatoriske cytokiner bl.a. tumornekrosefaktor α . Effekten af E-vitamin i kombination med andre stoffer eller som monoterapi har været undersøgt i randomiserede studier. I kombination med bl.a. C-vitamin og med ursodeoxykolsyre er der mere positiv effekt på biokemiske og histologiske mål end sammenlignet med placebo [15]. Også E-vitamin som monoterapi har vist positiv effekt på NAFLD og NASH. Samlet set findes der imidlertid kun så heterogene studier, at de, skønt de peger på en gunstig behandlingseffekt, ikke er konklusive.

I det største studie med 84 patienter faldt alaninaminotransferase (ALAT)-niveauet under E-vitaminbehandling, men der var ikke effekt på insulinresistens eller de metaboliske mål. E-vitaminbehandling førte histologisk til forbedring af steatose og inflammation, endda med mere udtalt effekt end ved behandling med glitazoner, men der var ingen reduktion af fibrose. Efter behandlingsophør forsvandt effekten på de biokemiske mål prompte [16]. I et lille randomiseret studie med 20 patienter fandt man, at kombinationen af glitazon og E-vitamin i forhold til E-vitamin alene gav markant forbedring af både steatose og inflammation [17], men vi afventer større studier.

Der er ikke hidtil rapporteret om alvorlige bivirkninger af E-vitamin hos NASH-patienter specifikt, men der er beskrevet marginalt øget dødelighed (relativ risiko 1,04; 95% konfidens-interval 1,01-1,07) i en Cochraneanalyse.

GLITAZONER

Glitazoner bedrer insulinfølsomheden i fedtvæv og reducerer fedtophobning og inflammation i leveren. Mekanismen er kompleks og beror bl.a. på en reduktion af visceralt fedt med reduceret frisætning af frie fedtsyrer til leveren.

Glitazoner, specielt pioglitazon, er undersøgt i randomiserede studier med biokemiske og histologiske effektmål hos patienter, der har NASH med og uden diabetes. Der opnås reduktion i ALAT-niveauet

og bedret insulinfølsomhed. Histologisk reduceres leversteatose, inflammation og *ballooning* uden forskel mellem patienter, der har NASH med og uden diabetes. Der er ikke effekt på graden af fibrose hos patienter med NASH uanset diabetesstatus [14]. Behandlingsvarigheden har ikke kunnet sættes i relation til effekten [18], og hurtigt efter behandlingsophør vender alle effektmål tilbage til udgangsniveauet [19].

Den hyppigste bivirkning af pioglitazon er en vægtøgning på gennemsnitligt 4-5 kg [13]. Der er for nylig beskrevet øget risiko for blærecancer, og ved klinisk mistanke om blæresygdom kan behandlingen derfor først overvejes efter cystoskopi.

BARIATRISK KIRURGI

De fleste af de patienter, som tilbydes bariatrisk kirurgi, har NAFLD/NASH, og det diskuteres, om fedtleverkomplikationen kan indgå i indikationen for indgrebet. Der foreligger ingen randomiserede studier af effekten på NAFLD/NASH, men der er samlet 21 observationelle studier i en Cochraneanalyse [20]. Alle studier viste reduktion i patientvægt og steatose. Imidlertid blev der i fire studier, herunder de største studier med længst opfølgning, påvist forværring af fibrosen. Bariatrisk kirurgi har således ingen plads i behandling af NAFLD/NASH.

KONKLUSION

NAFLD herunder undertypen NASH er hyppigt forekommende leversygdomme, som oftest ses i relation til fedme, insulinresistens og type 2-diabetes. Man bør derfor være opmærksom på diagnosen hos overvægtige patienter med transaminasæmi, ikke mindst hos børn og unge. Den rene steatose er i sig selv en benign tilstand uden sikker risiko for progression til anden leversygdom, men den er forbundet med en noget øget risiko for diabetes og denne sygdoms komplikationer. I modsætning hertil er NASH med leverinflammation og -fibrose også forbundet med øget risiko for cirrose, hepatocellulært karcinom og kardiovaskulær sygdom.

Vi anbefaler, at overvægtige patienter med transaminasæmi og steatosetegn ved UL-skanning får målt fasteinsulinniveau og anbefales motion og vægttab. Hvis der er hyperinsulinæmi, udredes patienten umiddelbart for NASH med leverbiopsi. Hvis der ikke er hyperinsulinæmi, men transaminasæmien består efter vægttab, udføres der ligeledes biopsi. Hvis leverbiopsien viser ren steatose, fastholdes anbefalingen om motion og vægttab. Hvis man finder NASH, og patienten ikke har diabetes, anbefaler vi behandling med E-vitamin (800 IU \times 2 dagligt). Hvis patienten har diabetes, anbefaler vi behandling med pioglitazon

(30-45 mg dagligt), men man skal være opmærksom på vægtøgning og risiko for blærecancer. Behandlingseffekten er hurtigt reversibel, så hvis der ikke er bivirkninger, skal man langtidsbehandle. Vi må pointere, at både E-vitamin og glitazoner har vist effekt på biokemiske og histologiske forandringer, som må anses for at være velbegrundede effektmål, men der foreligger ingen evidens i forhold til cirroseudvikling eller mortalitet.

KORRESPONDANCE: Sara Heebøll, Medicinsk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: saraheeb@rm.dk

ANTAGET: 29. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 30. januar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Henning Grønbaek har klinisk forskerstipendium fra NOVO Nordisk Fonden. Dette arbejde er udført som del af LIRMOI-projektet (www.lirmoi.com, bevilling 10-093499) og TRAIN-projektet (bevilling 10-092797), begge støttet af Det Strategiske Forskningsråd.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang, og en komplet referenceliste kan rekvireres hos forfatterne.

LITTERATUR

- 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;34:274-85.
- Wong VW, Wong GL, Choi PC et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-74.
- Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 2011;46(suppl 1):63-9.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-84.
- Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:162-8.
- Jepsen P, Vilstrup H, Møllekjær L et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver. *Hepatogastroenterol* 2003;50:2101-4.
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
- Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1236-43.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
- Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM et al. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:437-43.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-50.
- Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-12.
- Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
- Mahady SE, Webster AC, Walker S et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;55:1383-90.
- Adinolfi LE, Restivo L. Does vitamin E cure nonalcoholic steatohepatitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:147-50.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
- Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-15.
- Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010;51:445-53.
- Lutchman G, Modi A, Kleiner DE et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424-9.
- Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007340.