

Nonalkoholisk steatohepatitis

– en »ny« sygdom i hepatologien

OVERSIGTSARTIKEL

Henning Grøn­bæk, Martin V. Eivindson,
Stephen Hamilton-Dutoit & Hendrik Vilstrup

Resumé

Nonalkoholisk fedtlever (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) findes hos en stor andel af mennesker i den vestlige verden. Tilstanden nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) kan udvikles hos en gruppe af patienter med NAFLD og er en relativt ny sygdoms­senhed inden for hepatologien. Sygdommen kan have vide implikationer for det danske sundhedsvæsen, da den lader til at være tæt forbundet med det metaboliske syndrom med insulinresistens, adipositas, hypertension, og type 2-diabetes mellitus. NASH kan føre til fibrosis hepatitis og cirrhosis hepatitis med udvikling af kronisk leversvigt og behov for levertransplantation samt øget risiko for udvikling af primær leverkræft. Oversigtsartiklen redegør for de kendte epidemiologiske karakteristika, en patogenese der omfatter to trin med lipidophobning (steatose, NAFLD) og senere udvikling af steatohepatitis (NASH). Et forslag til udredningsprogram, indikation for leverbiopsi og opfølg­ningsregimen gives. De nuværende og fremtidige behandlingsmuligheder indebærer diæt, vægtreduktion samt farmakologisk behandling, der bedrer insulinfølsomheden og har antioxidantvirkning.

Steatosis hepatis inddeles i nonalkoholisk fedtlever (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) og alkoholisk fedtlever (AFLD). Hos en gruppe af patienter med NAFLD og AFLD ses histologisk et hepatitislignende billede med betegnelsen henholdsvis *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) og *alcoholic steatohepatitis* (ASH). Denne oversigtsartikel omhandler primært NAFLD og NASH.

NASH har været kendt siden 1980, hvor *Ludwig et al* (1) beskrev en tilstand med histologisk steatohepatitis hos patienter, som man ikke havde nogen klinisk formodning om havde et alkoholoverforbrug. Det er en klinisk og patologisk diagnose, hvor anden årsag til kronisk transaminasæmi herunder stort alkoholforbrug er udelukket. Diagnosen stilles ved leverbiopsi, hvor man i dag er enige om en række morfologiske kriterier (2) (Fig. 1).

NASH er oftest asymptomatisk (50-100%). Nogle patienter klager over smerter og ubehag under højre kurvatur, træthed og almen sygdomsfølelse. Hepatomegalia findes hos op til 75%, og en mindre gruppe har symptomer på cirrhosis hepatitis med ascites, varicer eller hepatisk encefalopati (3).

Der er 2-4 gange forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (70-100%), bilirubin og albumin er normale, og basisk fosfatase er forhøjet hos ca. 30%. Antinukleære antistoffer (ANA) kan være positive i lav titer, mens andre serologiske markø-

Grad 1 (mild)	Overvejende makrovesikulær steatose, 33-66% af lobuli Ballooning af enkelte hepatocytter Lobulær inflammation
Grad 2 (moderat)	Steatosis Ballooning mere udtalt Lobulær inflammation Portal inflammation
Grad 3 (svær)	Steatosis >67% Ballooning udtalt Lobulær inflammation Portal inflammation

Stadie 1: Fibrose i zone 3 perivenulær, perisinusoidal eller pericellulær; fokal eller udtalt.
Stadie 2: Som ovenfor med fokal eller udtalt periportal fibrose.
Stadie 3: Brofibrose fokalt eller mere udtalt.
Stadie 4: Cirrhosis.

Fig 1. *Histologiske forandringer ved NASH.*

rer for leversygdom skal være negative. En gruppe har forhøjet jern-transferrin-ratio og ferritin, men der er ikke påvist øget forekomst af mutationer i hæmokromatosegenet (3, 4).

Det har været kendt i mange år, at en række tilstande kan føre til NASH (Fig. 2), hvilket har været af væsentlig betydning for forståelsen af udviklingen af sygdommen. Disse rubriceres ofte som sekundær NASH (5). De fleste tilfælde af primær NASH er derimod associeret til det metaboliske syndrom med insulinresistens, overvægt, hypertension og type 2-diabetes mellitus (DM) (se nedenfor).

Epidemiologi

NAFLD er en af de mest almindelige leversygdomme i verden, meget hyppig i den vestlige verden og tiltagende i tredjeverdenslande på grund af fedmeepidemien. NAFLD findes hos 25% af befolkningen i den vestlige verden og hos 75% blandt moderat/svært overvægtige (6). Blandt patienter

Kirurgiske indgreb

Jejuno-ileal og jejuno-colisk bypass, gastroplastik, tyndtarmsresektion, postoperativt vægttab

Spiseforstyrrelser og ændret fødeindtag

Bulimia, anorexia nervosa, faste, total parenteral ernæring. Bakteriel overvækst i tyndtarm

Farmaka

Amiodaron, Ca²⁺-kanalblokkere, binyrebarkhormon, syntetiske østrogener, tamoxifen, chloroquin

Arvelige stofskiftesygdomme

Mb.Wilson, abetalipoproteinaemia, insulinreceptormutationer

Fig. 2. *Tilstande associeret med NASH (sekundær NASH).*

med NAFLD får en del med tiden NASH, der er forbundet med øget risiko for udvikling af fibrosis og cirrhosis hepatis og komplikationer hertil, ultimativt med behov for transplantation. Desuden er der en øget hyppighed af hepatocellulært karcinom, især ved cirrhosis hepatis.

Prævalensen af NASH er stadig utilstrækkeligt fastlagt. Der er fundet NASH i 7-11% af de leverbiopsier, der er foretaget i forbindelse med udredning af isoleret transaminasæmi (1, 7). I et autopsimateriale af normal- og overvægtige var prævalensen totalt 6% (22/352), men stigende med kropsvægten til 19% ved >140% af idealvægten (8). Prævalensen af NASH er 40-100% afhængigt af definitionen af overvægt. Der er beskrevet sammenhæng mellem *body mass index* (BMI) og forekomst af steatosis og fibrosis (9). Årsagen er antagelig den stærke sammenhæng med det metaboliske syndrom, idet NASH findes samtidig med type 2-DM, hyperglykæmi, nedsat glukosetolerance (20-75%) og hyperlipidaemia primært hypertriglyceridaemia (20-81%). Der er en overhyppighed af kvinder (60-83%) (3, 4).

Også naturhistorien for NASH er ukomplet belyst, der mangler langtidsfollowup af større patientmaterialer. Hos størsteparten af patienterne er tilstanden formodentlig godartet, men blandt patienter (n=93) med levercellenekrose havde 25% cirrhosis ved første leverbiopsi eller fik cirrhosis efter otte års followup (10). I modsætning hertil får højst 3% af patienterne alene med NAFLD cirrhosis (10-12). I tre longitudinale studier af i alt 28 NASH-patienter med serielle leverbiopsier over op til ni år var der uændret histologi hos godt 50% (15/28), bedring hos en patient og progression af fibrosis og cirrhosis hos knap 50% (12/28) (3). Sandsynligvis kan en del tidligere NASH-patienter (gen)findes blandt patienter med uklassificeret (kryptogen) cirrhosis, knap 75% af patienter med kryptogen cirrose er karakteriseret ved diabetes og overvægt (13). Tallene er selvfølgelig usikre, da det drejer sig om små materialer, men større prospektive studier er på vej.

Epidemiologiske data for NASH i Danmark er ubeskrevet, men forventes at følge, hvad der er rapporteret om i den vestlige verden. I Danmark findes der ca. 350.000 personer med fedme (BMI >30 kg/m²), heraf 90.000 med svær fedme (BMI >35 kg/m²) (14). 75% af disse, ca. 260.000 personer, kan forventes at have NAFLD. Heraf har 10-15% (33.000 personer) NASH. Cirka 25% af disse patienter kan forventes med tiden at få cirrhosis og muligt transplantationsbehov, medmindre de forinden dør af andre årsager. Det er for nylig vist ved registerundersøgelser, at patienter med NAFLD har en standardiseret mortalitetsratio (SMR) på 2,6 primært pga. hepatobiliær sygdom og infektioner (15). Patienter med uspecificeret cirrhosis, som i dag anses for at være relateret til tidligere NASH, har tilsvarende svært øget SMR (16). Det må forventes, at denne fremskrivning vil påvirke det hepatologiske arbejdsfelt i fremtiden.

Prædiktorer for NASH er primært undersøgt hos overvægtige. Alder >50 år, BMI >28 kg/m², ALAT >2 af normalområdet, samt triglycerid >1,7 mM var hver især prædiktorer for septal fibrose, som fandtes hos 94% af patienterne (n=93) (17). Hypertension, ALAT-forhøjelse og insulinresistens var prædiktorer for NASH med en samlet sensitivitet

på 80% og specificitet på 89% i en stærkt selekteret gruppe af patienter (n=105), hvor man foretog leverbiopsi i forbindelse med kirurgisk gastroplastik for fedme (BMI >35 kg/m²) (18).

Patogenese

Patogenesen for NASH sker antagelig i to trin; først ophobning af fedt i leveren (NAFLD) efterfulgt af udvikling af inflammation (NASH), der kan føre til levercellenekrose, fibrosis og cirrhosis.

Fedtophobning finder sted, hvor lipogenese overstiger lipolyse. Dette sker, når leverens tilbud af fedtsyrer fra kosten eller fra fedtvæv overstiger dens evne til mitokondriel oxidation og syntese af fosfolipider og kolesterolestere; f.eks. ved fedme, DM, akut hunger/faste med hurtig vægtændring og total parenteral ernæring.

Ved fedme og DM medvirker hyperinsulinæmi og insulinresistens til fedtophobning i leveren og til øget lipolyse. Patienter med NAFLD og/eller NASH er præget af insulinresistens i samme grad som patienter med type 2-DM (19-21). Dette gælder også for normalvægtige NASH-patienter (BMI 20-25 kg/m²). Der var umiddelbart ikke forskel i insulinresistens mellem patienter med NAFLD og NASH undersøgt med *clamp*-teknik (19).

Hvad der udløser inflammation ved NAFLD og fører til NASH er ikke definitivt afklaret, men adskillige virkningsmekanismer er beskrevet. Lipidperoxidation og oxidativ stress spiller formentlig en vigtig rolle sammen med frigivelse af forskellige inflammatoriske cytokiner.

Fra studier med mennesker og dyrestudier vides det, at induktion af cytokrom P450 2E1 (CYP2E1) medfører dannelse af reaktive iltradikaler, der kan peroxidere cellemembraner, og frie fedtsyrer inducerer CYP 2E1, som netop er øget ved menneskelig og dyreeksperimentel NASH (22, 23). Insulinresistensen hæmmer β -oxidationen af fedtsyrerne og bl.a. peroxisomal β -oxidation medfører dannelse af hydrogenperoxid. Den følgende lipidperoxidation kan medvirke til cytotoxicitet via initiering af et inflammatorisk respons.

Ved NASH er den hepatiske ATP-homøostase ændret, og specielt evnen til at gendanne ATP efter ATP-forbrug er nedsat (24). Endotoksiner kan medvirke til udvikling af NASH via cytokiner, hvor specielt tumornekrosisfaktor- α (TNF α) formentlig spiller en rolle. I dyreeksperimentelle studier af NASH er der Kupffer-celle-dysfunktion, men det er ikke eftervist i studier med mennesker (25). Fibrosisudvikling ved NASH kan ske ved, at Kupffer-celler og leukocytter aktiverer lipocytter til proliferation, formentlig via fibrogene cytokiner som *transforming growth factor* β (TGF β), der sammen med *platelet derived growth factor* (PDGF) kan stimulere til yderligere proliferation og fibrogenese; detaljeret gennemgået i (3, 5).

Diagnostisk strategi

Udredningsprogram inkl. indikation for leverbiopsi er foreslået i **Fig. 3**. Sandsynligheden for alkoholoverforbrug skal minimeres. Der har været uenighed om »tilladeligt« alkoholforbrug. Amerikanske undersøgelser har været restriktive, mens (syd)europæiske har været liberale. Der er i dag enig-

<p>Niveau A <i>Bred screening for at udelukke anden årsag til transaminasaemia</i> Alkoholindtag <20 g/dag ALAT forhøjet x 2-4 af øvre normalområde Negativ hepatitiserologi for kronisk hepatitis B (HBsAg, HBV-DNA)- og C (anti-HCV, HCV-RNA)-infektion Negative autoantistoffer: antinukleære antistoffer (ANA), glatmuskel-celle-antistof (SMA), mitochondriantistof (AMA) Normale immunglobuliner (IgG, IgA og IgM) Normalt jern-, transferrin- og ferritinniveau for at udelukke hæmokromatose Normal coeruloplasminkoncentration (morbus Wilson), α1-antitrypsin (-mangel) UL-scanning af leveren med øget ekkogenicitet sammenholdt med højre nyre</p> <p>Niveau B <i>Screening for metabolisk syndrom og insulinresistens</i> Klinisk og/eller biokemisk tegn på metabolisk syndrom: BMI, hypertension Lipidstatus: triglycerid og kolesterol Fasteblodsukker- og insulinniveau Oral glukosebelastning HbA_{1c} <i>Homeostasis model assessment (HOMA)</i> beregnet ud fra fasteplasmaglukose og insulin</p> <p>Niveau C <i>Ved fortsat eller yderligere underbygget mistanke om NASH</i> Leverbiopsi</p>
--

Fig. 3. Klinisk og biokemisk udredningsprogram for NASH med udelukkelse af anden årsag til kronisk transaminasaemia.

hed om, at grænsen for alkoholindtag for at stille diagnosen NASH er <20 g/dag i gennemsnit; man bør struktureret udspørge patienten, de pårørende og den praktiserende læge gentagne gange og foretage uvarslede blodalkoholmålinger i forbindelse med ambulante besøg. Yderligere støtte for større alkoholindtag kan fås ved måling af middelcellevolumen og ASAT/ALAT-ratio <1.

Dernæst udelukkes anden årsag til kronisk transaminasæmi svarende til niveau A. Herefter udredes patienten for risikomarkører for det metaboliske syndrom svarende til niveau B med blodsukker og lipidprofil. I den forbindelse kan man have glæde af at estimere insulinresistensen ud fra plasmaglukose og insulin ved *homeostasis model assessment* (HOMA) (26). Ved fortsat formodning om NASH i relation til det metaboliske syndrom anbefales til sidst niveau C med leverbiopsi for at stille den endelige diagnose. Denne udredningsstrategi er baseret på ønsket om at finde de patienter, der med størst sandsynlighed har NASH og udsætte så få som muligt for en leverbiopsi (27).

Behandling

Oversigtsartiklen tager ikke stilling til behandling af fedtlever uden hepatitis, selv om intervention her måske kan hindre udvikling af NASH.

Der foreligger ikke randomiserede, kontrollerede studier af behandling af NASH, men der er rapporteret om lovende effekter af forskellige behandlingsregimener i mindre, ukontrollerede, prospektive studier og i pilotstudier.

Fedme og insulinresistens ved NASH hos børn, der er blevet behandlet med vægttab, normaliserer transaminaser og steatose bedømt ved UL-undersøgelse (28). Diæt, lipid-sænkende stoffer og orale antidiabetika reducerede transaminaser hos næsten alle (46/48) patienter med NAFLD/NASH samtidig med reduktion i vægt, hyperlipidæmi og bedret glykæmisk kontrol (29). Der blev ikke udført leverbiopsi. Ursodeoxycholsyre medførte bedring i leverbiokemi og steatose bedømt ved UL, men havde ikke effekt på histologiske forandringer der var i samme arbejde ingen effekt af clofibratbehandling (30). Gemfibrozil, der reducerer VLDL-TG-produktionen, reducerede efter fire uger aminotransferaser hos 75% og hos ca. 30% i kontrolgruppen (46 NASH-patienter). Histologi foreligger ikke (31).

Betain, der indgår i methioninmetabolismen, hindrer i dyrestudier fedtphobning i leveren. Tolv måneders behandling af ti NASH-patienter reducerede aminotransferaser og bedre histologiske forandringer (32). E-vitamin brugt som antioxidant til 11 overvægtige børn med NAFLD/NASH normaliserede aminotransferaser, men ikke UL-forandringer (steatosis); histologi foreligger ikke (33). Tolv måneders E-vitamin-behandling (300 mg/dag) af 12 voksne NASH-patienter reducerede aminotransferaser og bedre histologiske forandringer (34).

Troglitazon, en ny insulin-sensitizer, normaliserede aminotransferase hos syv ud af ti og inflammation hos fire ud af syv NASH-patienter (35). Stoffet er trukket tilbage pga. hepatotoksicitet. Et gammelt kendt antidiabetikum som metformin, der bedrer insulinfølsomheden, har i et pilotstudie (n=20) vist markant reduktion i aminotransferaser og leverstørrelse bedømt ved ultralyd (36), og resultaterne fra et igangværende randomiseret kontrolleret studie afventes med spænding.

Summary

Henning Grønbæk, Martin V. Eivindson, Stephen Hamilton-Dutoit & Hendrik Vilstrup:
Non-alcoholic steatohepatitis
– a new clinicopathological hepatic disorder.

Ugeskr Læger 2003;165:1115-8.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common hepatic disorders in the Western world. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) may occur in a subset of NAFLD patients and is an increasingly recognised clinicopathological hepatic disorder. NASH may have significant impact on the healthcare system as it is associated with the metabolic syndrome comprising insulin resistance, obesity, hypertension, and type 2 diabetes mellitus. NASH can progress to liver fibrosis, cirrhosis and chronic hepatic failure and eventually to the need for a liver transplantation. The present review deals with the epidemiological features of NASH, describes a two-step pathogenesis with hepatic lipid accumulation (NAFLD) followed by the development of steatohepatitis (NASH). A strategy for establishing a diagnosis of NASH is presented including the indication for liver biopsy. The treatment of NASH may comprise different modalities from diet, weight loss, and exercise to pharmacolog-

ical treatment to improve insulin resistance and drugs with antioxidant effects.

Reprints: *Henning Grønbaek*, Medicinsk Afdeling V, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C. E-mail: henning.gronbaek@dadlnet.dk

Antaget den 18. december 2002.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling V og Patologisk Institut.

Litteratur

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-48.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
- Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-23.
- Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-79.
- Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.
- Lonardo A. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going? *Dig Dis* 1999;17:80-9.
- Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. *Hepatology* 1996;24:813-85.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- Lander O, Heitmann BL, Raben A et al. Fedme i Danmark. *Ugeskr Læger* 2001;163 (suppl 8):1-20.
- Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjær L et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver – a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003 (i trykken).
- Sørensen HT, Thulstrup A, Mellekjær L et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver, a nationwide cohort-study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003 (i trykken).
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
- Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996;111:1645-53.
- Weltman MD, Farrell GC, Hall P et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
- Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA* 1999;282:1659-64.
- Yang SQ, Lin HZ, Lane MD et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2557-262.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and -cell function from plasma fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
- Vajro P, Fontanella A, Perna C et al. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-41.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T et al. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92:73-9.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
- Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;97:2711-7.
- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-78.
- Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K et al. Plasma transforming growth factor-1 level and efficacy of -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
- Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.

Nonalkoholisk steatohepatitis

Tre sygehistorier

KASUISTIK

Martin V. Eivindson, Stephen Hamilton-Dutoit & Henning Grønbaek

Steatosis hepatis eller fedtlever (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) er formentlig en af de hyppigst forekom-

mende leversygdomme i den vestlige verden. *Non-alcoholic steato-hepatitis* (NASH) er en relativt nyidentificeret sygdom inden for hepatologien og er kendetegnet ved steatose og inflammation, hvorimod NAFLD er kendetegnet alene ved fedtophobning. Udvikling af NASH har formentlig tæt sammenhæng med det metaboliske syndrom og er klinisk interessant, da nogle af patienterne får fibrosis hepatitis og