
Fettlever

FREDRIK ÅBERG OCH OSCAR DANIELSSON

Fettlever är oftast förknippad med fetma, insulinresistens och metabola syndromet. Hos en bråkdel (< 5 %) leder fettlever till levercirros eller hepatocellulärt karcinom, ibland till båda. Eftersom mer än en tredjedel av befolkningen drabbas av fettlever, och i stigande grad allt yngre personer, kommer antalet fettleversorsakade fall av levercirros och hepatocellulärt karcinom sannolikt öka betydligt under de närmaste åren. Individuella skillnader i genetiska, dietära, hormonella, beteendemässiga och miljörelaterade faktorer samt i tarmmikrobiomet gör fettleversjukdom till ett ytterst heterogent tillstånd. I klinisk praxis upptäcks fettlever oftast via ultraljud, inte sällan som ett bifynd vid undersökning med annan frågeställning. Fibrosstadium är den prognostiskt viktigaste faktorn, och därmed rekommenderas att samtliga patienter med fettlever genomgår fibrosscreening med hjälp av icke-invasiva markörer. Hörnstenar i behandling utgörs av hälsosam kost, motion, och viktnedgång. Behandling av avancerad leversjukdom kan även omfatta läkemedel, bariatrisk kirurgi och levertransplantation.

Inledning

I takt med ökande förekomst av övervikt och fetma har metabol fettleversjukdom, så kallad icke-alkoholrelaterad fettlever (*non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD*) blivit ett växande folkhälsoproblem. Enligt färskare uppskattningar drabbar NAFLD upp till 38 procent av den vuxna befolkningen (1). Hos en del leder fettlever via steatohepatit till levercirros och hepatocellulärt karcinom (HCC).

Det är inte fråga om någon ny sjukdom, även om kännedomen om NAFLD som en egen entitet med stark koppling till insulinresistens och metabola syndromet har ökat under de senaste åren. De första beskrivningarna av fettlever härstammar från 1830-talet (2). I sin publikation från 1839 spekulerade patologen Rokitsansky att fettlever kan orsaka levercirros (3). I slutet på 1880-talet rapporterades kopplingar mellan diabetes, fetma och fettlever (2). Begreppet NAFLD myntades under 1980-talet

till följd av en rad beskrivningar om patienter som utvecklat steatos, steatohepatit och fibros trots alkoholabstinens (2).

Fettlever (leversteatos) definieras formellt som att mer än 5 procent av hepatocyterna visar på fettinlagring vid leverbiopsi. I praktiken identifieras fettlever oftast genom radiologi, inte sällan som ett bifynd vid undersökning med annan frågeställning. Steatohepatit är en mer progressiv form av fettlever och karakteriseras av hepatocellulär skada och inflammation med risk för fibrosutveckling.

Fettleversjukdom är ett heterogent tillstånd med stora individuella variationer i patofysiologi, naturalförlopp och behandlingsrespons.

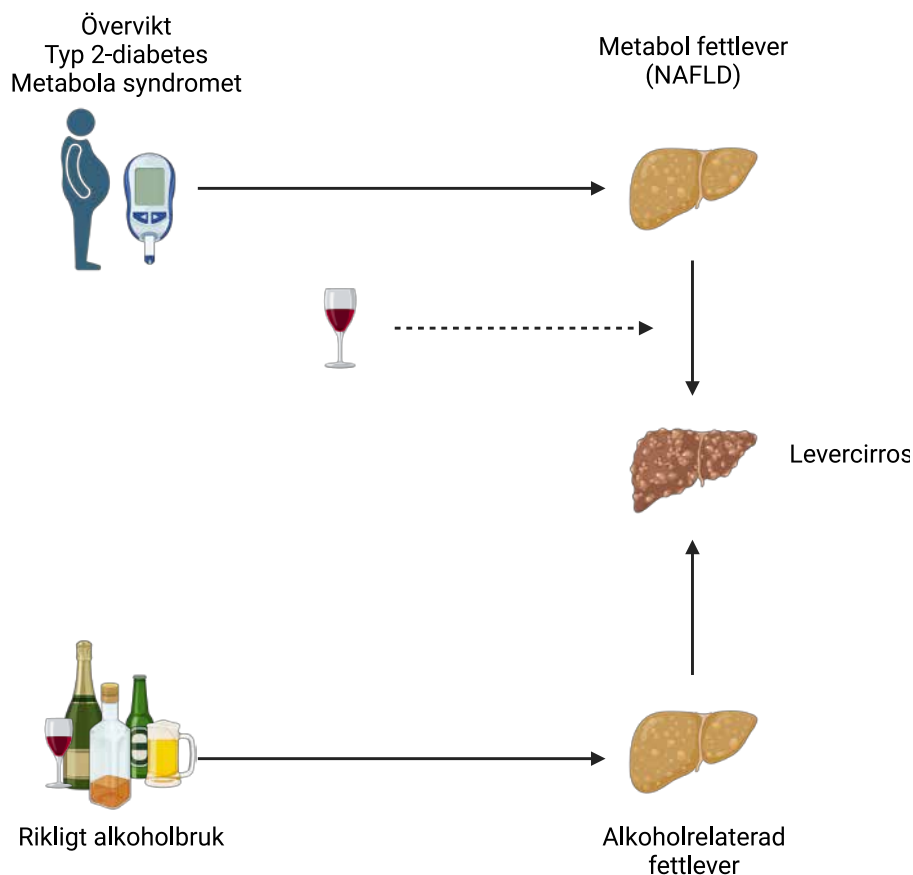
Varför samlas fett i levern?

Till följd av en långvarig överdriven energitillförsel (bl.a. snabba kolhydrater) i förhållande till det metabola behovet och energiförbrukningen tenderar kroppen att lagra överloppsenergi som fett i första hand i den subkutana fettväven. Det verkar finnas en individuell gräns för hur mycket fettväven klarar av att expandera och lagra fett, vilket påverkas av bland annat ålder, genetik och livsstil (4). Då denna gräns överskrids blir fettväven dysfunktionell och börjar omdirigera överloppsfetter till andra organ, såsom levern (5). Hos cirka 5–10 procent av patienter med NAFLD överskrids gränsen redan vid ett kroppsmasseindex lägre än 25 kg/m² (6), varvid patienten

SKRIBENTERNA

Fredrik Åberg, docent, specialist i gastroenterologi
Avdelningsöverläkare vid HUS Gastrocentrum,
Transplantation och leverkirurgi

Oscar Danielsson, doktorand,
specialist i gastroenterologi
HUS Gastrocentrum, gastroenterologi



Figur 1. Alkoholens roll vid fettlevversjukdom. Ett rikligt alkoholbruk på över fem standardglas dagligen under några veckors tid orsakar reversibel fettlever hos de flesta. Fortsatt rikligt alkoholbruk leder till levercirros hos cirka 20 procent av individerna under loppet av flera år. Ett lindrigare alkoholbruk (1–2 standardglas dagligen eller intermittert storkonsumtion) verkar i sig inte orsaka fettlever, men kan inducera och påskynda progressionen av en befintlig metabol fettlevversjukdom mot cirros.

inte uppfyller kriterierna för övervikt trots metabol fettlever. Den påföljande viscerala fettansamlingen är metaboliskt aktiv, kraftigt förknippad med insulinresistens och fungerar som en patofysiologisk länk mellan NAFLD och metabola syndromet. Utöver detta förekommer det komplicerade samspel mellan levern, fettväven, tarmen, tarmfloran och muskelfväven, och dessa samspel har påvisats bidra till fettlevversjukdomens patofysiologi (7).

På hepatocyt-nivå ser man vid NAFLD ett ökat inflöde av fria fettsyror, varav cirka 60–80 procent härstammar från lipolys i fettväven till följd av insulinresistens, 15 procent från födan och cirka 25 procent från de novo lipogenes i levern (8). De novo lipogenes är den process som omvandlar kolhydrater (glukos och fruktos) till fett i levern. Väl inne i hepatocytterna kan fettsyror genomgå oxidering i mitokondrier, användas för membransyntes,

lagras i cellen i form av triglyceriddroppar eller transporteras till blodcirkulationen kopplade till VLDL-partiklar (4). Triglyceriddroppar definierar fettlever, men de anses i sig inte vara toxiska. Detta i sin tur förklarar varför mängden fettdroppar i celler (steatosgrad) inte har någon prognostisk betydelse för sjukdomsprogressionen. Då leverns metabola kapacitet att hantera en ökande mängd energisubstrat överskrids börjar toxiska lipider, såsom mättade fettsyror, fritt kolesterol och ceramider, att ackumulera (4). Dessa toxiska lipider inducerar stress och skada på cellerna, vilket resulterar i inflammation och tilltagande leverfibros.

Ett flertal genetiska polymorfismer kopplade till NAFLD, såsom de i PNPLA3- och TM6SF2-generna har föga betydelse vid normalt tillstånd, men kan bidra till lever-skada genom att försämra leverns förmåga

att via metabol uppreglering kompensera för ett överskott i lipidtillförseln. Individuella skillnader i genetiska, dietära, hormonella, beteendemässiga och miljörelaterade faktorer samt i tarmmikrobiomet gör NAFLD till ett ytterst heterogent tillstånd.

Alkoholrelaterad eller icke-alkoholrelaterad fettlever?

Etanol kan påverka i princip alla aspekter av lipidmetabolismen i levern och framkalla inflammation, fibros och karcinogenes (9). Ett alkoholbruk som överstiger tre standardglas (30 g etanol) per dag för män och två standardglas (20 g) per dag för kvinnor har föreslagits särskilja NAFLD från alkoholrelaterad fettlever utifrån att ett lägre alkoholbruk inte anses orsaka fettlever hos friska personer. Denna gräns beaktar dock varken periodisk storkonsumtion ("binge drinking") eller individuella variationer i alkoholtoxicitet. Hos en frisk person krävs i regel ett rikligt dagligt alkoholintag under flera veckors tid för att orsaka fettlever. Däremot finns det belägg för att ett betydligt lägre alkoholbruk kan både inducera och påskynda progression av en underliggande metabol fettleversjukdom. Denna effekt blir särskilt relevant om patienten dessutom redan har avancerad leverfibros (10). Utöver detta har man kunnat påvisa att även etanol producerad av tarmmikrober spelar roll vid patofysiologin av NAFLD (11).

I mer sällsynta fall kan fettlever bero på vissa läkemedel (t.ex. amiodaron, kortikosteroider, tamoxifen och irinotecan), hepatit C (genotyp 3) eller medfödda lipidrubbingar.

För att uppmärksamma att metabol genes, alkohol och övriga orsaker kan existera samtidigt, har man föreslagit att metabol fettleversjukdom ska diagnostiseras när en patient med fettlever samtidigt uppfyller åtminstone en av de fem komponenterna av metabola syndromet, har typ 2-diabetes eller ett kroppsmasseindex över 25 kg/m² (12).

Hur vanlig är fettlever?

Globalt sett har förekomsten av fettlever ökat kraftigt. I epidemiologiska studier efter 2016 har förekomsten i snitt varit 38 procent, medan den i studier innan 2016 låg kring 25 procent. Hos män är prevalensen av fettlever 40 procent, och 26 procent hos kvinnor (13, 14). Även i Finland verkar prevalensen av fettlever ligga kring 30–40 procent (15–17)

Förekomsten av fettlever är speciellt hög bland personer med typ 2-diabetes, kring 60–70 procent, trots att hälften av dem har normala levervärden (18).

Den absoluta prevalensen av NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) är däremot svårare att uppskatta, eftersom en säker diagnos kräver biopsi. Biopsiindikationerna har varierat i olika studier men ungefär en tredjedel av patienterna med fettlever uppskattas ha NASH, vilket motsvarar cirka 5 procent av befolkningen och 20 procent av personer med typ 2-diabetes (14).

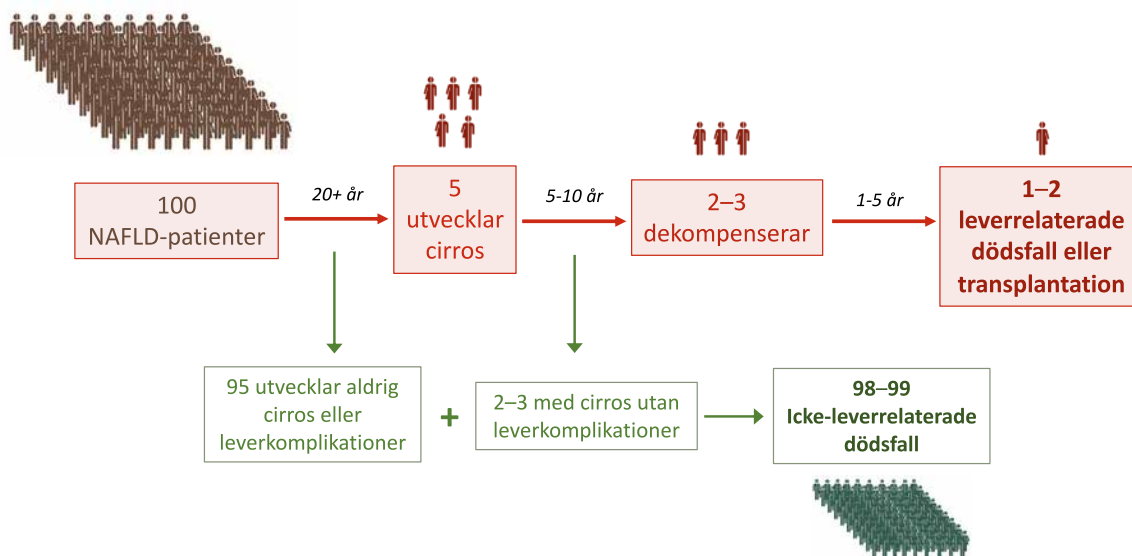
Trots att antalet cirrosfall till följd av B- och C-hepatit har minskat, har cirros till följd av fettlever ökat markant. Prevalensen av levercirros i befolkningen uppskattas vara 0,5–1 procent (19–21).

Även hos barn har förekomsten av fettlever ökat, och hela sjukdomsförloppet från fettlever till levertransplantation på grund av cirros kan utspela sig innan patienten fyllt 18 år.

Naturalförloppet

Prognosen vid NAFLD avseende levern är överlag god. Endast cirka 3 procent av patienter med fettlever utvecklar kliniska leverrelaterade utfall (dekompenenserad cirros eller hepatocellulärt karcinom) under en uppföljning på 15–20 år (22, 23). Fibrosstadium är den enskilt viktigaste prognostiska faktorn för kliniska leverrelaterade utfall vid fettleversjukdom (24, 25). Därför betonas fibrosbedömning vid riskstratifiering av fettleversjukdom i klinisk praxis (26). Långtidsprognosen avseende kliniska leverrelaterade utfall hos NAFLD-patienter utan eller med lindrig fibros (fibrosstadium 0–1) avviker väldigt litet från bakgrundsbefolkningen, medan avancerad fibros eller cirros (fibrosstadium 3–4) förknippas med en tydlig överdödlighet och hög risk för leverrelaterade utfall (24, 25).

I snitt tar det cirka 7–14 år för fibrosstadium att progrediera ett steg på skalan 0–4 (27). Hos omkring en femtedel av patienterna sker progressionen dock betydligt snabbare och patienten utvecklar cirros redan inom tio år. Steatohepatit vid biopsi förutspår fibrosprogression (27). Steatosgraden verkar däremot inte förutspå sjukdomsprogress. I en studie med drygt 440 fettleverpatienter och leverbiopsier vid baslinjen samt efter ungefär fem års uppföljning såg man att fibrosgraden ökade, var stabil eller minskade hos omkring en tredjedel av patienterna (28).



Figur 2. Naturalförloppet vid metabol fettlevversjukdom (NAFLD). Figuren modifierad efter Rinella et al. (37).

Levercirros kan vara asymtomatisk och uppvisa i princip normal biokemisk leverfunktion i flera år innan kliniska leverrelaterade utfall tillkommer.

Risk för extrahepatiska komplikationer

Fettleverpatienter löper en förhöjd risk bland annat för nedsatt livskvalitet och extrahepatiska komplikationer, både som direkta och som indirekta följder, delvis på grund av gemensamma riskfaktorer med andra sjukdomar. Risken för sjukhusvård eller död till följd av kardiovaskulära komplikationer är ungefär 15-faldig jämfört med befolkningen utan fettlever. På motsvarande sätt är den totala cancerrisken cirka 10-faldig och risken för kronisk njursjukdom dubbelt så stor hos fettleverpatienter (29).

Patienter med levercirros har i sin tur en hel repertoar av extrahepatiska komplikationer som mer eller mindre direkta följder av själva leversjukdomen. En stor del av dem hänger ihop med förhöjt tryck i portalvenen (t.ex. ascites och esofagusvaricer), nedsatt leverfunktion (t.ex. koagulopati – blödning eller trombos och hypoalbuminemi – svullnader och kolestas – klåda, ikterus och hepatisk encefalopati) eller en kombination av dessa (t.ex. hepatorenalt och hepatopulmonellt syndrom eller spontan bakteriell peritonit).

Diagnostik

Biopsi är ett invasivt, dyrt och resurskrävande ingrepp och lämpar sig således inte för screening. Radiologiska modaliteter är de mest noggranna icke-invasiva metoderna för att diagnosticera fettlever. Magnetspektroskopi är den gyllene standarden, men undersökningen är dyr och har begränsad tillgänglighet. Ultraljud är den undersökningen som i klinisk praxis används mest för att påvisa fettlever, och metoden används även för att utesluta bland annat tumörer och vaskulära eller strukturella avvikelser i levern. Ultraljudsundersökningar har dock begränsad sensitivitet för detektion av lindrig fettlever och missar därmed en betydande del av fettleverfallen (30). Datortomografi och magnetkameraundersökning kan påvisa fettlever med bättre träffsäkerhet. Därutöver finns det speciella riskindex för att påvisa fettlever (steatosindex), såsom *Fatty Liver Index*, som baserar sig på kroppsmasseindex, midjemått samt triglycerid- och gamma-GT-nivåer. Sådana steatosindex används framför allt i studier, medan deras roll i klinisk praxis fortfarande är oklar. De är ursprungligen utvecklade för NAFLD, men har även validerats för användning hos patienter som använder måttliga mängder alkohol (31).

Det finns en rad icke-invasiva metoder för att utesluta eller påvisa risk för leverfibros

vid konstaterad eller misstänkt fettlever sjukdom. Fibrotest som kan rekommenderas för initial riskstratifiering avseende förekomst av avancerad fibros är bland andra FIB-4, NFS, APRI och dAAR. Dessa är inte specifika för fettlever sjukdom, och speciellt FIB-4 rekommenderas av flera behandlingsriktlinjer för användning i primärvården hos personer med konstaterad fettlever eller riskfaktorer för leversjukdom. En avancerad fibros har kraftig inverkan på patientens prognos, och dessa patienter behöver tidig intervention för att minska risken för sjukdomsprogress, varför användningen av dessa fibrotest betonas i behandlingsrekommendationer (30).

Den mest kostnadseffektiva diagnostiska strategin är inte fullständigt etablerad. Principen är att vidare fibrosutredningar är indicerade om man hos en patient med fettlever konstaterar ett förhöjt FIB-4-värde ($> 1,3$).

Ultraljudsbaserad elastografi används för vidare undersökning av patienter med höga utslag i initiala fibrotest (t.ex. FIB-4). Metoden använder ultraljud eller vibrationsimpulser för att mäta leverstelheten, som korrelerar med graden av fibros. Själva undersökningen är icke-invasiv och snabb. Det finns dock en rad felkällor förknippade med falskt förhöjda elastografiresultat, bland annat inflammation, kolestas, kongestion och obesitas. Tillgängligheten till elastografiapparat är för närvarande bristfällig i vårt land men har förbättrats. *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF™) är ett patenterat blodbaserat test, som likt elastografi kan användas för att utesluta eller öka misstanke om avancerad leverfibros hos patienter med höga utslag i FIB-4. ELF förväntas bli tillgängligt för kliniskt bruk i vårt land 2023–2024.

Diagnos av NASH kräver biopsi, vilket görs inom den specialiserade sjukvården i särskilda fall. Framför allt vid fettlever med atypisk klinisk bild (avsaknad av metabola riskfaktorer) bör man ha mer ovanliga orsaker till fettlever i åtanke.

Fettlever utesluter inte andra leversjukdomar. Vid utredning av förhöjda levervärden rekommenderas det att utesluta virusorsakade och immunologiska leversjukdomar samt bland annat hemokromatos. Ultraljud görs främst för att utesluta tumörer samt gallvägsrelaterad och vaskulär patologi.

CLivD-riskindexet (*Chronic Liver Disease risk score*) är ett nytt system för att bedöma en persons framtida risk att utveckla kliniska leverrelaterade utfall (32). Indexet har utvecklats

av vår forskningsgrupp och baserar sig på ålder, kön, alkoholbruk, midje-höftmått, diabetes, rökning med eller utan gamma-GT. Det har redan externt validerats i flera oberoende kohorter. CLivD-indexet kunde fungera som hjälpmedel vid riskstratifiering och som stöd för leverorienterade interventioner.

Behandling

Fettlever är starkt förknippad med insulinresistens, metabola syndromet och typ 2-diabetes. God kontroll av metabola faktorer och diabetes är således av central betydelse vid behandling av NAFLD. Livsstilsförändringar inklusive viktminskning, kostomställningar och motion är grundpelare i behandlingen av fettlever. Viktminskning har en positiv effekt på levervärden, fettlever och leverfibros. Redan en viktminskning på 3–5 procent av kroppsvikten minskar steatosgraden, medan en större viktminskning ($> 10\%$) i regel krävs för att även NASH och leverfibros ska förbättras. Upprätthållande av muskelmassa verkar ha en skyddande effekt på levern, antagligen tack vare dess positiva verkan på ämnesomsättningen och framför allt på insulinresistensen. En balanserad kost rik på frukt, grönsaker, fullkorn och enkelomättade och omättade fettsyror är att föredra. Det är viktigt att minska intaget av mättade fetter och snabba kolhydrater, speciellt fruktos. Det rekommenderas att man minimerar sitt alkoholbruk vid konstaterad fettlever och avstår från alkohol fullständigt vid konstaterad levercirros. I epidemiologiska studier har kaffe visat sig ha en rad gynnsamma effekter på levern, men interventionsstudier saknas. Kardiovaskulär prevention följer allmänna riktlinjer och kan med fördel inkludera statinbehandling, även vid levercirros.

För närvarande finns inga officiellt godkända läkemedel för behandling av NAFLD, men ett flertal läkemedelsprövningar pågår och resultat från fas 3-studier är att förvänta inom en snar framtid. Uttalad leverfibros och NASH är för närvarande inklusionskriterier vid läkemedelsstudier, medan enkel steatos inte anses utgöra någon indikation för leverspecifik läkemedelsbehandling. Lovande resultat har publicerats i fas 2-studier för bland annat GLP1-analoger såsom semaglutid och liraglutid samt för pioglitazon. Vid studier på 6–24 månader har dessa läkemedel uppvisat resolution av NASH hos cirka 40–60 procent av patienterna och en minskning

av fibrosstadium hos cirka 20–50 procent av patienterna (33). Behandling med dessa läkemedel bedöms inom den specialiserade sjukvården (34).

Pioglitazon medför ofta en viktökning på cirka 3–5 kilo och kan försämra bentätheten. Gastrointestinala biverkningar är vanliga med semaglutid och liraglutid.

En rad diabetesmediciner har visats ha gynnsam inverkan på graden av fett i levern och rentav på leverfibros. De kan därför vara att föredra hos patienter med typ 2-diabetes och samtidig fettlever. Bariatrisk kirurgi är en effektiv behandling mot hela spektret av fettlever inklusive NASH och fibros och kan övervägas hos patienter med ett kroppsmasseindex över 35 kg/m². Hos majoriteten av patienterna ses en långvarig förbättring i både fibrosstadium och steatosgrad efter bariatrisk kirurgi (35).

Ny engelsk nomenklatur

Termen NAFLD har ansetts ospecifik och potentiellt stigmatiserande. Efter överläggningar inom en omfattande internationell multidisciplinär panel introducerades nyligen en ny engelsk nomenklatur för att ersätta NAFLD: ”*steatotic liver disease*” (SLD) är den övergripande termen, ”*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*” (MASLD) betecknar den metabola undertypen, och ”*MetALD*” används när både metabola faktorer och alkohol bidrar (36).

Framtidsutsikter

Risken att utveckla levercirros hos den enskilda individen med fettlever är låg. Men eftersom uppskattningsvis över en miljon personer lider av fettlever i Finland och incidensen verkar öka, resulterar det ändå i tusentals fall av dekompenserad cirros och HCC.

Flera läkemedelsprövningar pågår och inom en snar framtid torde effektiva behandlingar bli tillgängliga. För att dra nytta av dessa behandlingar krävs evidensbaserade, tydliga och okomplicerade vårdkedjor för tidig detektion av patienter med hög risk för fettleversjukdom. Arbete pågår för att utveckla bättre biomarkörer för NASH och fibros samt markörer som kan användas för att bedöma terapirespons.

Fettlever är ett multifaktoriellt tillstånd. För majoriteten av patienterna med fettlever gör det ingen nytta att kategorisera tillstån-

det strikt i antingen alkoholrelaterad eller icke-alkoholrelaterad, eftersom både alkohol och metabola faktorer ofta tillsammans och synergistiskt bidrar till sjukdomsprogress. Vi ser ett behov av utveckling från ett etiologi-orienterat synsätt inom hepatologin mot ett mer prognosorienterat dito med ett holistiskt behandlingsfokus.

Politiska beslut för att begränsa tillgängligheten till alkohol anses vara det mest effektiva sättet att minska morbiditet och mortalitet relaterad till alkoholcirros. Antagligen har politiska beslut en motsvarande central betydelse i kampen mot den växande fetma- och fettleverepidemin.

Fredrik Åberg

fredrik.aberg@hus.fi

Bindningar:

*Ersättning för föreläsning: Abbvie, Sandoz, Astellas, Siemens Healthineers och Norgine
Konsultationsuppdrag: Sandoz, Takeda, Guidepoint och NHG/Astra Zeneca
Kongressdeltagande: Sandoz*

Oscar Danielsson

oscar.danielsson@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Wai-Sun Wong V, Ekstedt M, Lai-Hung Wong G, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*. Published online May 9, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.036
2. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16). doi:10.3390/ijms21165888
3. Rokitsansky C.A. Skizze der Größen und Formabweichungen der Leber. . . *Bruchstück Med Jahrb des kaisl, königl Österr Staates Bd 29 oder neueste Folge Bd 20 Wien: 557*. Published online 1839.
4. Lee E, Korf H, Vidal-Puig A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;78(5):1048-62. doi:10.1016/j.jhep.2023.01.024
5. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1899-1912. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.054
6. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559-69. doi:10.1056/NEJMoa2029349
7. 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. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
8. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*. 2016;63(6):2032-2043. doi:10.1002/hep.28392
9. You M, Arteel GE. Effect of ethanol on lipid metabolism. *J Hepatol*. 2019;70(2):237-248. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.037
10. Åberg F, Byrne CD, Piroola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol*. 2023;78(1):191-206. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.030

11. Meijnikman AS, Davids M, Herrema H, et al. Microbiome-derived ethanol in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Med*. 2022;28(10):2100–6. doi:10.1038/s41591-022-02016-6
12. 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):202–9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
13. Riazhi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–61. doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
14. 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*. 2016;64(1):73–84. doi:10.1002/hep.28431
15. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol*. 2014;60(4):839–46. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.009
16. Åberg F, Savikko J, Eerola V, Nordin A, Isoniemi H. High prevalence of liver fibrosis and cirrhosis in a nationwide sample of organ donors with liver histology. *J Hepatol*. Published online October 7, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.09.018
17. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Männistö S, et al. Non-alcoholic and alcoholic Fatty Liver Disease - two Diseases of Affluence associated with the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 2010;10(1):237. doi:10.1186/1471-2458-10-237
18. Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetologia*. 2016;59(6):1104–11. doi:10.1007/s00125-016-3944-1.
19. Saarinen K, Färkkilä M, Jula A, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts liver-related outcomes in the general population. *JHEP Reports*. Published online April 2023:100765. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100765
20. Ginès P, Castera L, Lammert F, et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology*. 2022;75(1):219–228. doi:10.1002/hep.32163
21. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhaug KH, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. *J Hepatol*. Published online April 21, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.002
22. Männistö VT, Salomaa V, Färkkilä M, et al. Incidence of liver-related morbidity and mortality in a population cohort of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2021;41(11):2590–600. doi:10.1111/liv.15004
23. 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. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.004
24. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265–1273. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.027
25. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559–1569. doi:10.1056/NEJMoa2029349
26. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Allmänmedicinska föreningen i Finland rf. Icke-alkoholrelaterad fettlever sjukdom (NAFLD). God medicinsk praxisrekommendation. Publicerad på webben 2020.
27. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54. e1–9; quiz e39–40. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014
28. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912565. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12565
29. Männistö VT, Salomaa V, Färkkilä M, et al. Incidence of liver-related morbidity and mortality in a population cohort of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2021;41(11):2590–600. doi:10.1111/liv.15004
30. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(5):659–89. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025
31. Danielsson O, Nano J, Pakkala K, et al. Validity of fatty liver disease indices in the presence of alcohol consumption. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(11):1349–60. doi:10.1080/00365521.2022.2085060
32. Åberg F, Luukkonen PK, But A, et al. Development and validation of a model to predict incident chronic liver disease in the general population: The CLivD score. *J Hepatol*. 2022;77(2):302–11. doi:10.1016/j.jhep.2022.02.021
33. Ratziu V, Charlton M. Rational combination therapy for NASH: Insights from clinical trials and error. *J Hepatol*. 2023;78(5):1073–9. doi:10.1016/j.jhep.2022.12.025
34. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD). Käypä hoito -suositus. Published online 2020.
35. 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):1797–835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
36. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. Published online June 24, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003
37. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology*. 2016;64(1):19–22. doi:10.1002/hep.28524

Summary

Fatty liver disease

More than a third of the adult population is suffering from fatty liver disease and epidemiological studies show a rising prevalence also among adolescents. This disease, that is strongly associated with obesity and type 2 diabetes, can result in cirrhosis or hepatocellular carcinoma in roughly 5% of patients. Liver fibrosis is associated with an increased risk of disease progression and complications. Clinical care should thus focus on identifying and targeting interventions to these patients. Treatment of this etiologically heterogenic disease focuses on diet and exercise. In advanced liver disease, treatment options include medication, bariatric surgery, and liver transplantation.