

**Ikke-alkoholisk-fettlever-sykdom(NAFLD)/ikke-alkoholisk steatohepatitt(NASH).
Forekomst og diagnostiske kriterier. Gjennomgang av pasientmateriale i tiden 2000-2005 ved gastromedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus.**



**PROSJEKTOPPGAVE I GRUNNSTUDIET I MEDISIN
OSLO, SEPTEMBER 2007.**

Skrevet av: Ingeborg Olga Salen Relling
Veileder: Paul Linnestad

INNHold

Forkortelser

Abstract

1. Innledning

2. Bakgrunn

- Metabolsk syndrom

-NAFLD/NASH

3. Metode og utvalg

4. Resultater

5. Drøfting/diskusjon

6. Konklusjon

7. Referanser

FORKORTELSER

NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease

NASH: Nonalcoholic steatohepatitis

IgM: Immunglobulin M

IgA: Immunglobulin A

IgG: Immunglobulin G

ASAT: Aspartate Aminotransferase

ALAT: Alanine Aminotransferase

ALP: Alkaline Phosphatase

HDL: High density lipoprotein

LDL: Low density lipoprotein

VLDL: Very low density lipoprotein

BT: Blodtrykk

ANA: Antinuclear antibody

ANCA: Antinuclear cytoplasmic antibody.

AMA: Antimitochondrial antibody. Finnes i serum hos over 95 % av pasientene med Primær biliær cirrose. Det finnes flere subtyper AMA, og noen av de subtypene kan finnes hos pasienter med autoimmun hepatitt og andre autoimmune sykdommer.

SMA: Smooth muscleactin liver/kidney microsomal antibody. Finnes i serum i høye titre hos pasienter med autoimmune hepatitt. Disse antistoffene kan også finnes i serum ved andre autoimmune sykdommer og leversykdommer.

GT: Glutamyl transpeptidase. Er et mikrosomalt enzym som er til stede i mange vev i kroppen. Dens aktivitet kan øke ved bruk av ulike medikament og alkohol. (Dersom ALP er normal, kan en forhøyet serum-GT være en god markør på alkoholbruk.

Bili: Bilirubin

Alb: Albumin

INR: International ratio

CT: Computer tomography.

UL: Ultralyd

US: Ultrasound

PBC: Primær biliær cirrose

PSC: Primær skleroserende kolangitt

DM: Diabetes mellitus

KG: Kilogram

BMI: Body mass index. En beregnet indeks, som gir forholdet mellom vekt og høyde i følgende formel: $\text{vekt(kg)}/\text{høyde(m}^2\text{)}$.

UUS: Ullevål universitetssykehus

ABSTRACT

Objectives/background/method

NAFLD is a spectrum of liver disorders associated with the metabolic syndrom. The purpose of this study was to assess the diagnostic creteria of NAFLD in patient seen in the Departement of Gastroenterology, Ullevål Hospital during a six years period, 2000-2005. Clinical and biochemical data were retrospectively registered from the patiens`medical journal.

Results

In all, 100 patients were included, 47 % women (n=47) and 53 % men (n=53). Of them 76 fulfil the inclusion criteria defined by a recent prospective NASH 2002 study, in which some of the patiens had been included. Twenty four did not fulfil the criteria. Six of these 24 had steatosis, on US or CT, and the remaining 18 had elevated liver enzymes in one test only, i.e. the confirmation in a subsequent test after six months was not met.

Conclusion

This retrospective study shows that 76 patients fulfil the strict inclusion criteria of the NASH 2002 study. These criteria are useful guiedlines, but too strict to be completely adhered to in practice.

It would be useful to have a protocol as a guideline for diagnostic work-out in NAFLD..

1. INNLEDNING

Betegnelsen "nonalcoholic fatty liver disease "(NAFLD) er en samlebetegnelse på ulike stadier av en type leversykdom hvor fettlever er det sentrale trekk. Man skiller mellom "nonalkoholisk steatose"(NAS) som har overveiende god prognose, og "nonalkoholisk steatohepatitt"(NASH) som hos enkelte gir opphav til progredierende leverfibrose inklusiv cirrose.(A) NAFLD har et histologisk mønster som ligner alkoholindusert leverskade, men det oppstår hos pasienter som konsumerer lite eller ikke konsumerer alkohol.

Hensikten med denne studien var å kartlegge pasienter utredet for NAFLD/NASH på Gastromedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus i perioden 2000 til 2005, og vurdere kvaliteten på diagnostikken av NAFLD/NASH og bidra til en forbedring og standardisering av diagnosestillingen.

2. BAKGRUNN

METABOLSK SYNDROM

Introduksjon: Det metabolske syndrom er en sykdom som blir mer vanlig på grunn av økningen i antallet overvektige. Patofysiologien bak syndromet har en nær sammenheng med insulinresistens og en overskuddsstrøm av fettsyrer fra fettvev. Den økte risikoen pasienter med dette syndromet har for å utvikle type 2 diabetes og hjerte- karsykdom er i fokus når en skal behandle høyrisikoindivider.(1)

Definisjon: Syndromet blir definert på ulike måter. Det er ikke utarbeidet en gjeldende definisjon. De essensielle komponentene i syndromet er glukoseintoleranse/insulinresistens, overvekt/høy BMI, hypertensjon, og dyslipidemi.(1)

Prevalens: Det er en stor variasjon i prevalens mellom de to kjønnene, og den er aldersavhengig. En studie gjort hos amerikanske pasienter viser at prevalensen øker fra 7 % i aldersgruppen 20-29 år til 44 % og 42 % i aldersgruppen 60-69 år. Frem til nylig har en trodd at det metabolske syndrom er en ”voksensykdom”, men med økning i antallet unge mennesker som er overvektige, er det klart at sykdommen kan oppstå i alle aldre.(1)

Mekanismer: Insulinresistens utgjør en viktig patofysiologisk faktor. Insulin er viktig både for antilipolysen og i stimuleringen av lipoprotein lipase. Hemmingen av lipolysen i fettvev er meget insulinsensitiv. Når insulinresistens utvikles, produseres mer fettsyrer på grunn av reduksjon i hemmingen av lipolysen i fettvev. Dette gir økning i frie fettsyrer, som har en uheldig effekt på mange ulike vev og organer. Insulinresistens assosieres med flere andre faktorer, som økning i apo B og C -3, urinsyre, protrombotiske faktorer, serum viskositet, homocystein, antallet hvite blodceller, før – inflammatorisk cytokinese, tilstedeværelse av mikroalbuminuri, NAFLD/ eller NASH, søvnapnø, og polycystisk ovariesyndrom. Overvekt, spesielt abdominal fedme, gir en høyere flyt av fettsyrer til lever fra fettvev. Ved økt flyt av frie fettsyrer til leveren oppstår en økt produksjon av apo B- inneholdende triglyseridrikt VLDL. Hos pasienter med insulinresistens gir økt flyt av frie fettsyrer til leveren økning i syntesen av hepatisk triglyserider. Dette gir hypertriglyseridemi.(1)

Kliniske manifestasjoner som kan være til stede: Insulinresistens, overvekt, hypertensjon, dyslipidemi, polycystisk ovariesyndrom, NAFLD, NASH, søvnapnø, tendenser til utvikling av dyp venetrombose og hjerte- karsykdommer. (1)

Behandling: Hovedmålene i behandlingen går ut på å angripe underliggende risikofaktorer og kardiovaskulære risikofaktorer. Risikofaktorer er overvekt og fysisk inaktivitet. Vektreduksjon, eventuelt fedmeoperasjon der det er nødvendig, økt fysisk aktivitet og diett. Videre behandles metabolske risikofaktorer som dyslipidemi, høyt BT, forhøyet plasmaglukose, protrombotisk status og en proinflammatorisk status. Dette kan behandles ved hjelp av statiner, blodtrykk medisin, insulinsensibiliserende medikamenter, og lavdose aspirin eller andre platehemmere.(2)

NAFLD- NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

NAFLD er en betegnelse på ulike stadier av en type leversykdom hvor fettlever er det sentrale trekk(3). Termen brukes om et vidt spektrum av leverskader, gradert fra lett steatose til NASH og cirrose.(4) Den er karakterisert av en makrovesikulær fettlever(hepatisk steatose), som oppstår hos individer selv om de ikke drikker alkohol eller at alkoholkonsumet er så lite at det ikke er skadelig for leveren deres. Det omfatter et histologisk spekter som går fra fettakkumulasjon i hepatocytter, uten ledsagende inflammasjon eller fibrose, til fettlever med nekroinflammatoriske komponenter hvor det samtidig kan foreligge cirrose(skrumplever).(3)

Patogenese: Patogenesen til NAFLD er ikke fullt ut forstått. Fettlever er en manifestasjon av forhøyede nivåer triglyserider akkumulert i levervevet. Dette kan oppstå fra: 1) forhøyet import av frie fettsyrer fra fettvev, som ofte kan forekomme ved overvekt eller rask vektreduksjon, 2) redusert levereksport av frie fettsyrer ved hjelp av VLDL, 3) skadet beta-oksidasjon av frie fettsyrer, som kan ses ved vitamin B5 mangel, stort alkoholforbruk eller koenzym A mangel. Den mest utbredte teorien tar for seg insulinresistens som en nøkkelmekanisme som leder til fettlever og eventuelt til steatohepatitt. Overvekt og type 2 diabetes er forhold som ofte er assosiert med perifer insulinresistens, og ofte observert hos pasienter med NAFLD. En annen teori fremhever at oksidativ skade er nødvendig for å utvikle nekroinflammatoriske mønstre av steatohepatitt. Mulige oksidative stressorer kan være hepatisk jern, leptin, anti-oksidant mangel og tarmbakterier.(5)

En kan mistenke NAFLD hos personer som tilhører gruppen som har risikofaktorer for å få denne sykdommen. Slike risikofaktorer er overvekt, diabetes, hypertriglyseridemi, store vekttap på kort tid, spesielt hos dem som var overvektige fra før, og spesifikke syndrom som er assosiert med insulinresistens, som for eksempel lipoatrofisk diabetes. NAFLD kan også mistenkes hos pasienter med forhøyede nivåer i serum av ALAT og GT hos dem som bruker medisiner som er assosiert med NAFLD.

Diagnostikk: Diagnostikken av NAFLD skal både være bygd på spesifikke kliniske forhold, laboratorieprøver og ultralyd/CT av lever. Serumverdier av ASAT, ALAT, GT og ALP, biokjemiske markører for leverskade og cholestase, og leverfunksjonsprøver, serum-bilirubin, albumin, og INR, bør bli målt. Tilstedeværelse av alternative eller medeksisterende kliniske tilstander, som for eksempel hepatitt C, bør utelukkes ved hjelp av relevante laboratorieprøver. En bør tilstrebe og vurdere pasientens alkoholkonsum ved å ta en grundig alkoholanamnese og måle ASAT/ALAT ratio. Denne ratio er ved alkoholisk leversykdom ofte > 1 , i motsetning til ved ikke-alkoholisk leversykdom hvor det stort sett er omvendt. Diagnosen steatohepatitt, kan i motsetning til fettlever alene, bare bli gjort ved hjelp av leverbiopsi.(6)Hensikten med UL- eller CT-undersøkelse er å kartlegge steatose, gallegangssykdom og fokal leversykdom.

Prognose: Hvilken prognose NAFLD har, er avhengig av leverpatologien. Ren steatose anses å ha en gunstig prognose, mens steatohepatitt kan utvikles videre til cirrose.

Behandling: NAFLD behandles ved hjelp av vektreduksjon, mosjon og kostendring(livsstilsendringer). En rekke medikamenter har vært prøvd, men de har ikke gitt dokumentert effekt. Blant disse kan nevnes: Metformin, PPAR alfa/glitazoner, som er et insulinsensibiliserende medikament, antioksidanter, lipidsenkende medikamenter, ursodeoksykolsyre og antibiotika.

NASH – NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Termen ”steatohepatitt” ekskluderer tilstedeværelse av fett alene i leveren. Ren steatose er trolig forløperen for steatohepatitt og fibrose og er en del av NAFLD som en helhet.(7)

Det har blitt fremlagt følgende forslag til diagnosekriterier for NASH(8,9):

- Leverbiopsi som viser moderate til alvorlige makrovesikulære fettforandringer hvor det foreligger inflammasjon. Det kan også foreligge Mallorylegeme, fibrose eller cirrose. Portal fibrose alene kan også muligens representere en variant av NASH.
- Overbevisende negativ alkoholanamnese, det vil si at det ikke foreligger et stort alkoholforbruk hos pasienten. Forbruket skal være mindre enn 40 g etanol per uke.
- Fravær av serologiske bevis på hepatitt B eller C. Pasienter med tidligere infeksjon med hepatitt B virus skal ikke nødvendigvis bli ekskludert, men pasienter som er positive for hepatitt B overflateantigen og hepatitt C virus antistoff eller HCV-RNA skal ekskluderes.

Epidemiologi: Prevalensen av NASH i befolkningen er ikke veldokumentert. Blant pasienter som har gjennomgått leverbiopsi, kan en finne NASH hos cirka 7 til 9 % hos de fra vestlige land, og 1,2 % i Japan. De fleste som får diagnosen NASH er mellom 40 og 60 år, selv om det har blitt rapportert hos barn over 10 år. NASH forekommer oftere hos kvinner(65-83 %). Det er ikke klarlagt om den økte hyppigheten av kvinner skyldes en hormonell effekt eller reflekterer en høyere prevalens av overvekt hos kvinner. I USA ser det ut til å være en etnisk forskjell i prevalensen av NASH. (10)

Assosiasjon med det metabolske syndrom: Etiologien bak NASH er ukjent, men NASH blir ofte assosiert med overvekt, type 2 diabetes mellitus, og hyperlipidemi.

Tilstedeværelse av abdominalfedme, hypertensjon, diabetes og dyslipidemi har i en samlebetegnelse blitt kalt det metabolske syndrom.

Hos pasienter med NASH har det blitt beskrevet ulike frekvenser av de individuelle komponentene i det metabolske syndrom(10):

- Overvekt har blitt rapportert i 69-100 % av tilfellene. NASH har også oppstått hos pasienter som har gjennomgått vektreduksjonsoperasjon, oftest i løpet av de første 12 til 18 månedene etter operasjonen, hvor vektreduksjonen har vært raskest.
- Type 2 diabetes, en vanlig komplikasjon til overvekt, har blitt beskrevet hos 34-75 % av pasientene med NASH.
- Hyperlipidemi (hypertriglyseridemi og/eller hyperkolesterolemi), som ofte er assosiert med både overvekt og diabetes type 2, har blitt rapportert i 20-80 % av pasientene med NASH.(10)

Andre forhold assosiert med NASH(x):

- Metabolske sykdommer – total intravenøs ernæring, rask vekttap, akutte sulteperioder, og intravenøs glukosebehandling.
- Abdominal operasjon – fjerning av store deler av tynntarmen, gastroplastikk for dødlig overvekt, og biliopankrea-avlednings operasjon.
- Medikamenter og toksiner – blant annet Amiodarone, Tamoxifen, Perhexilene, Glukokortikoider, og syntetisk østrogen.
- Wilson`s sykdom og Weber - Christian sykdom.

Patogenese: Patogenesen bak NASH kan ennå ikke fullt ut forklares. Den sterkeste teorien hevder at det er insulinresistens som er nøkkelmekanismen bak utviklingen av fettlever(hepatisk steatose), og eventuelt steatohepatitt. Andre teorier hevder at oksidative skader må være til stede for å gi den nekrotiske inflammatoriske komponenten som er til stede ved steatohepatitt. Jern i leveren, leptin, anti-oksidant mangel, og tarmbakterier, har alle blitt foreslått å være potensielle oksidative stressorer.

Kliniske tegn og prognose: Antallet pasienter med NASH som har blitt studert er for lite til å kunne dokumentere et sikkert utviklingsforløp av denne tilstanden. De med NASH har en økt risiko for progressiv leversykdom. Prognosen for NASH er mye bedre enn for alkoholisk hepatitt. Omkring 38-50 % av pasientene med alkoholisk hepatitt utviklet cirrose over en sju års periode, sammenlignet med pasienter med NASH, hvor færre enn 8-26 % utvikler levercirrose. NASH er også assosiert med en høyere 5- og 10 års overlevelsrate enn alkoholisk hepatitt.(10)

Diagnostikk: De fleste som har NASH er asymptomatiske, selv om tretthet, utilpasshet, og et vagt ubehag i høyre, øvre abdominale kvadrant kan føre noen pasienter til legeundersøkelse. Den mest vanlige årsak til at sykdommen påvises er patologiske biokjemiske leverprøver ved rutinekontroller. Serumverdien av ASAT og ALAT er forhøyet hos om lag 90 %. Ratioen ASAT/ALAT er vanligvis mindre enn 1. Dette er mye lavere enn ratioen hos de med alkoholisk hepatitt, hvor den ofte er over 2. ALP er sjeldnere forhøyet.

Pasienter med NASH har vanligvis moderate forhøyede leverfunksjonsprøver, men kan ha normale verdier også. Klinikken kan derfor ikke alene skille mellom lett steatose og NASH hos en pasient, derfor må eventuelt en leverbiopsi gjøres.(4)

Leverbiopsi er den eneste måten en sikkert kan stille diagnosen NASH på, og derved få opplysninger om alvorlighetsgraden og prognosen. Fordi leverbiopsitakning ikke er påkrevd ved steatose men ønskelig ved NASH, er det viktig å kartlegge eventuelle prediktorer som "varsler" NASH, og som derfor tilsier at leverbiopsi bør tas. Slike prediktorer kan være høy ASAT og positiv sukkerbelastningstest.

Behandling: Det finnes ingen effektiv behandling av NASH, men det er anbefalt å redusere de generelle faktorene som gir økt risiko for å utvikle sykdommen. Risikofaktorene er overvekt, hyperlipidemi, og dårlig diabeteskontroll. Vektreduksjonene bør være gradvis, ettersom rask vektreduksjon har blitt assosiert med forverring av leversykdom.

Flere andre potensielle behandlingsformer har blitt beskrevet, men ingen blir brukt rutinemessig i klinisk praksis. Dette er behandling med E og C vitaminer, for å prøve å redusere oksidativt stress, Metformin(insulinsensitiverende medikament), Pioglitazone(insulinsensitiverende medikament), Rosiglitazone, Probuco, Betaine, Ursodeoxycholic acid, Losartan, Pentoxifylline og Orlistat.(10)

3. METODE OG UTVALG

Metode

Jeg valgte å gjøre en retrospektiv studie av pasientjournaler ved Gastromedisinsk avdeling ved Ullevål universitetssykehus i perioden 2000 til 2005. Pasientgruppen jeg gikk gjennom hadde på forhånd blitt klassifisert som NAFLD/NASH, under K76.0(Fettlever, ikke klassifisert annet sted) i ICD-10. Dette hadde blitt gjort av veilederen min, Paul Linnestad. IT-avdelingen ved Ullevål Universitetssykehus var behjelpelig med å gi meg tilgang på journalene til pasientgruppen jeg skulle ha med i min studie. Pasientene ble anonymisert ved å få tildelt et pasientidentitetsnummer hver. Dette nummeret brukte jeg til å identifisere hver enkelt pasient, istedenfor deres personnummer. Det ble også brukt i oppgaven, for å skille pasientene fra hverandre.

Jeg utarbeidet et skjema, hvor jeg førte inn data om pasientene, som jeg hentet ut fra deres elektroniske journaler. Dette skjemaet brukte jeg som et redskap for å kunne vurdere og analysere hvilke forhold som lå til grunn for diagnosestillingen av NAFLD/NASH.

Utvalg

Pasientene som ble innlemmet i studien var kvinner og menn som i utgangspunktet hadde hatt kliniske symptomer, som smerte i magen eller utfall i leverprøver, som gjorde at de ble vurdert med tanke NAFLD/NASH. Pasientene hadde vært under utredning ved Ullevål Universitetssykehus i perioden 2000 til 2005. Noen av pasientene hadde vært inkludert i en prospektiv NASH studie i 2002-2004. Det ble utført leverbiopsi av alle som deltok i denne studien.(4)

For å bli med i studien måtte de oppfylle inklusjonskriteriene for NAFLD/NASH og samtidig kunne ikke noen av eksklusjonskriteriene være til stede. De kunne enten oppfylle inklusjonskriteriene i gruppe 1 eller i gruppe 2.

Inklusjonskriteriene var:

-gruppe 1:

ASAT, ALAT eller GT > 50 enheter i minst seks måneder, og funn forenlig med fettlever ved CT/UL av lever.

- gruppe 2:

ASAT eller ALAT > 70 i minimum seks måneder, dersom CT/UL av lever ikke viser fettlever.

Eksklusjonskriteriene:

- ingen holdepunkt for annen leversykdom

- alkoholkonsumet kunne ikke være mer enn 24 gram alkohol per dag(ikke over to enheter alkohol). Konsumet ble vurdert ut ifra svarene som hadde kommet frem etter å ha tatt opp en alkoholanamnese.

- det kunne ikke ut ifra medikamentanamnesen komme frem høyt forbruk eller overforbruk av hepatotoksiske medikamenter eller bruk av medikamenter som er assosiert med steatohepatitt (amiodarone, diltiazem, glukokortikoid og tetracyklin).

-pasienten kunne ikke ha kronisk virushepatitt B eller C, autoimmun hepatitt(SMA titre over eller lik 256, PBC(AMA titre over eller lik 128), PSC, Wilsons sykdom, alpha-1-atitrypsin mangel, eller hemokromatose(homozygot bærer).

I utgangspunktet er de samme inklusjons- og eksklusjonskriteriene lagt til grunn som en norm for å stille diagnosen NAFLD på pasienter som løpende har vært utredet ved Gastromedisinsk avdeling, men pasientene har ikke rutinemessig vært utredet med tanke på Wilsons sykdom, alfa-1-antitrypsin mangel eller hemokromatose.

I materialet inngår 100 pasienter med NAFLD. Følgende data er registrert:

-ASAT ,ALAT og ALP. To verdier ble registrert, henholdsvis på utredningstidspunktet og etter 6 måneder eller mer.

-ferritin og GT

-medikamentanamnese

-virusserologi

-alkoholanamnese

-CT/UL lever

-leverbiopsi

-immunologiske prøver, AMA, SMA, LKM1, IgA, IgG og IgM

Jeg skulle se på forekomsten av NAFLD og hvilke diagnostiske kriterier som var brukt for å stille denne diagnosen ved Gastromedisinsk avdeling, Ullevål Universitets sykehus, og om det var tilfredsstillende sammenlignet med hva litteraturen anbefaler med tanke på diagnosestilling av NAFLD/NASH.

4. RESULTATER

Inklusjonskriteriene

Totalt var det 100 som hadde blitt klassifisert som NAFLD/NASH under K76.0(fettlever ikke klassifisert annet sted) i ICD-10. Det var 47 % (n=47) kvinner og 53 % (n=53) menn. 76 av de 100 oppfylte inklusjonskriteriene for NAFLD/NASH i den omtalte studien og 24 oppfylte dem ikke. Av de 24 som ikke oppfylte kriteriene var det syv som hadde for lave leverprøveverdier for å kunne bli inkludert. Blant dem hadde tre påvist steatose, en på UL, en på CT og en på UL og CT. Hos de resterende 17 som ikke oppfylte inklusjonskriteriene kunne en ikke finne mer enn ett leverprøvesvar hos 16, og på bakgrunn av dette kan en ikke si om det var en tilstand som hadde vedvart i over seks måneder. Dermed kunne en heller ikke si om de oppfylte inklusjonskriteriene. Hos en av de 17 kunne en ikke finne blodprøvesvar i journalen. Av de 17 var det en som hadde påvist steatose på CT.

Resultattabeller:

Oppfyller den prospektive studiens inklusjonskriterier	76
Oppfyller ikke den prospektive studiens inklusjonskriterier	24
Totalt	100

Leverprøver tatt tidlig:

Prøve 1	Mean	Range
ASAT	52	18-298
ALAT	93	14-274
ALP	155	16-625
GT	183	14-1492
Ferritin	318	20-2478

Leverprøver tatt etter seks måneder eller mer:

Prøve 2	Mean	Range
ASAT	56	14-361
ALAT	93	16-461
ALP	122	40-488
GT	170	7-1127

UL lever:

Negativ	16
Positiv	42
Ikke gjort	41
Usikker	1
Totalt	100

Forklaringer til tabell om UL lever:

Resultatene av UL lever har blitt fremlagt som enten 1) negativ, det foreligger ikke svar som tyder på steatose eller annet leverinfiltrat, 2) positiv, prøvesvarene tyder på at det foreligger steatose, eller 3) ikke gjort.

CT lever:

Negativ	10
Positiv	32
Ikke gjort	57
Usikker	1
Totalt	100

Forklaringer til tabell om CT lever:

Resultatene fra CT lever, har blitt forenklet til å være enten 1) negativ, 2) positiv, 3) ikke gjort eller 4)usikker, som betyr usikker på hva resultatene sier.

Er den negativ tyder det på at det ikke er fett- eller annet infiltrat i leveren, er den positiv tolkes den som at det foreligger fettlever.

Eksklusjonskriteriene

Eksklusjonskriteriene var følgende:

- positiv medikamentanamnese
- positiv virusserologi
- positiv alkoholanamnese
- positiv hemokromatose gentest
- positiv med tanke på autoimmun sykdom

Resultattabeller:

Medikamentanamnese:

Negativ	100
Positiv	0
Ikke gjort	0
Totalt	100

Forklaringer til tabellen om medikamentanamnese:

Resultatene som fremkommer av denne tabell har blitt forenklet til enten å være 1) negativ, 2) positiv eller 3) ikke gjort.

Med negativ skal forstås at pasienten ikke bruker hepatotoksiske medikamenter/medikamenter som kan gi steatose, eller at bruken er så liten at det ikke vil påvirke leveren i noe særlig grad. Positiv, betyr her at pasienten bruker slike medikamenter, og på en slik måte at det er sannsynlig at leveren vil bli affisert

Virusserologi:

Negativ	91
Positiv	0
Ikke gjort	9
Totalt	100

Forklaringer til tabellen om virusserologi:

Virusserologiresultatene har blitt fremstilt enten som 1) positiv, og det betyr at det foreligger kronisk hepatitt- B eller C, 2) negativ, og da foreligger ikke kronisk hepatitt B- eller C, eller 3) ikke gjort.

Alkoholanamnese:

Negativ	71
Positiv	0
Ikke gjort/ikke dokumentert	29
Totalt	100

Forklaringer til tabell om alkoholanamnese:

Resultatene av undersøkelsen av alkoholanamnesen har blitt forenklet som enten 1) negativ, 2) positiv eller 3) ikke gjort/ikke dokumentert. Negativ betydde at alkoholkonsumet ikke var årsaken til leverskaden, og positiv skulle forstås som at alkoholkonsumet var sannsynlig årsak/delvis årsak til leverskaden.

Leverbiopsi:

Negativ	4
Positiv	16
Ikke gjort	80
Totalt	100

Forklaringer til tabell om leverbiopsi:

Leverbiopsiretultater har blitt forenklet som enten 1) negativt, 2) positivt eller 3) ikke gjort. Negativ betydde at det ikke var steatohepatitt og positivt betydde at steatohepatitt forelå.

Hemokromatose gentest:

Negativ	16
Positiv	0
Ikke gjort	84
Totalt	100

Forklaringer til tabell om hemokromatose gentest:

Hemokromatose gentest har blitt fremlagt i resultatene som enten 1) negativ, 2) positiv eller 3) ikke gjort.

Autoimmun sykdom tester:

Negativ	92
Positiv	0
Ikke gjort	8
Totalt	100

Forklaringer til tabell om autoimmun sykdom:

Autoimmun leversykdom har i resultatene blitt forenklet til enten å være 1) negativ, 2) positiv eller 3) ikke gjort. Negativ vil si at det ikke forelå autoimmun sykdom, og positiv betyr at autoimmun sykdom foreligger.

5. DISKUSJON/DRØFTING

Innledning

Når en foretar en retrospektiv studie må en bruke materiale som allerede foreligger. En kan da ikke legge føringen på hvilke tester som skulle ha vært gjort og hvilke prøver som burde ha vært tatt. Dette gir en del utfordringer som en slipper ved for eksempel å foreta en prospektiv studie. Utfordringene møter en spesielt når en skal diskutere og tolke resultatene i studien.

Hoveddel

Diagnostikken av NAFLD skal være bygd på spesifikke kliniske forhold, laboratorieprøver og UL/CT av lever. Serumverdier for ASAT, ALAT, ALP og GT, som alle er biokjemiske markører for leverskade og cholestase bør bli målt.(6) Dette utgjør inklusjonskriteriene for NAFLD/NASH.

Antallet menn og kvinner er ganske likt representert i populasjonen i denne studien, 47 kvinner og 53 menn.

I alt var det 24 av de 100 pasientene som ikke oppfylte den prospektive studiens formelle inklusjonskriterier(4). Hovedgrunnen er at det bare foreligger ett stoff leverprøver. Det kan foreligge prøver som jeg ikke har fått tilgang til fra andre laboratorier. Av de 24 var det tre som hadde påvist steatose enten ved UL- eller CT av lever. Dette er et interessant funn, for det viser at en kan ha steatose uten å score positiv på leverprøvetester. Et eksempel på at det ikke er helt enkelt å stille diagnosene NAFLD/NASH. Det kan foreligge flere falske negative. Det er også mulig at de som ikke oppfylte inklusjonskriteriene kan være pasienter som hadde andre symptom, for eksempel overvekt, insulinresistens eller diabetes mellitus type 2. Dette er faktorer som utgjør en viktig del av det metabolske syndrom, og som også blir sett på som nøkkelmekanismer bak NAFLD/NASH.

Det burde vært utarbeidet en standardisert prosedyre på blodprøvetaking. Dette ville vært enklere dersom det forelå klare retningslinjer på feltet, som kunne gi føringer for utredning og diagnostikk av NAFLD/NASH.

UL av lever hadde blitt gjort hos 59 av de 100. Det burde også her vært faste rutiner eller klare retningslinjer, som kunne lagt føringen på når denne undersøkelsen bør/skal gjøres.

Litteraturen sier at CT eller MR av lever vanligvis blir gjort, dersom en kan utelukke ved hjelp av både klinikk og laboratorieprøver at det ikke er for høyt alkoholforbruk eller andre vanlige årsaker til leversykdom som har forårsaket utviklingen av steatose. CT hadde blitt gjort hos 42 av de 100 i gruppen, men det var ingen sammenheng mellom at slike undersøkelser hadde blitt gjort og at klinikk og laboratorieprøver hadde kunnet utelukket at alkohol eller andre tilstander var årsak til steatose. Dette viser at det her ikke foreligger klare retningslinjer, som kan anvendes i praksis.

Et viktig funn i denne studien var at alkoholanamnesen hos 29 av de 100 ikke var gjort/dokumentert. Det kan tenkes at sannsynligheten for at det var alkoholbruk som kunne være årsak til leversykdom hos noen av pasientene var svært liten. Det kan også tenkes at dette var grunnen til at det ikke ble spurt om alkoholforbruk. Dersom dette var tilfellet burde det vært dokumentert i journalen. En kan også forestille seg at enkelte pasienter ikke oppgir det reelle alkoholforbruket de har. Dersom dette er tilfelle vil en kunne få flere falske negative i gruppen. En vet at alkoholmisbruk er et tabubelagt område for mange.

I litteraturen er det anbefalt at en tar en grundig alkoholanamnese, for å avdekke eventuelt alkoholforbruk som er så stort at det er til skade for leveren. Alkoholkonsumet oppgitt i gram er et ønsket mål, for å kunne predikere alkoholmisbruk.(6) Dette er trolig ikke så lett å gjennomføre i praksis.

Virusserologi var gjort hos 91 av 100. Hepatitt som mulig årsak til leversykdommen burde være utelukket hos alle, for det er et av eksklusjonskriteriene. Slike serologiprøver er tatt hos over 90 %, og det er relativt bra, ettersom det ikke finnes en protokoll for diagnostisering av NAFLD/NASH ved UUS. En kan tenke seg at hos noen kan virusserologi ha vært tatt utenfor UUS.

Medikamentanamnese har blitt gjort hos alle, som er veldig bra. Resultatene er svært tilfredsstillende, ettersom ingen har positive funn med tanke på bruk av hepatotoksiske medikamenter/medikamenter som kan gi steatohepatitt.

Leverbiopsi hadde blitt gjort hos 20 av pasientene. Alle pasientene som var med i NASH 2002 studien(T) hadde gjennomgått leverbiopsi, som var en del av det å bli med i studien. Litteraturen forteller at det er et uavklart spørsmål i hvilken grad en skal biopsere pasienter med påvist NAS(ved UL eller CT). Dersom en skulle ha biopsert alle med mulig NASH hadde mange blitt biopsert som bare har en ren steatose.(A)Leverbiopsi kan gi komplikasjoner, og det kunne ha fått negative konsekvenser for mange pasienter, som i utgangspunktet ikke hadde hatt behov for å bli biopsert.

Undersøkelser for å utelukke autoimmun leversykdom var gjort hos 91 av de 100, og det var negativt svar på alle de 91. At det er utført hos over 90 % av pasientene er svært bra. Alle de 91 hadde negative prøvesvar med tanke på slik sykdom. Hos de resterende ni finnes ikke prøvesvar ved UUS, men det kan tenkes at dette har vært utelukket et annet sted.

Inklusjonskriteriene i denne studien var hentet fra NASH 2002 studien(T). Dette er relativt strenge kriterier, som det kan være vanskelig å anvende i det praktiske liv, men det kan være en mal på et mål som det er ønskelig å arbeide seg mot.

6. KONKLUSJON

Hensikten med studien var å se på kvaliteten på diagnosestillingen av NAFLD/NASH ved Gastromedisinsk avdeling ved UUS, og sammenligne den med hva litteraturen anbefaler med tanke på slik diagnosestilling.

Resultatene som fremkom i studien er positive. I alt var det 76 av de 100 som oppfylte inklusjonskriteriene, gitt i en relevant prospektiv studie. Av de resterende 24 pasientene hadde 23 forhøyede leverenzymmer, men bare i ett prøvesett. En pasient kunne jeg ikke finne blodprøvesvar i journalen. Fire av dem som ikke oppfylte kriteriene, hadde fått påvist steatose på enten UL eller CT. Dette viser at det er mye god diagnostisering av NAFLD/NASH ved Gasromedisinsk avdeling, UUS. Diagnosekriteriene i denne studien er fremlagt på bakgrunn av NASH studien 2002, og de er trolig noe strenge, men de er en mal på hvordan en ideell diagnostikk av NAFLD/NASH bør være. Diagnostikken på dette feltet er ikke helt enkelt, ettersom sykdommen kan være til stede selv om det ikke er utslag på prøver. Dette viser noen av resultatene i denne studien også. Noen av dem hadde negative leverprøvesvar, men hadde fått påvist steatose på UL eller CT.

Det foreligger ikke standardiserte prosedyrer for diagnosestilling på feltet ved denne avdelingen. Dette ser en igjen i denne studien, hvor ulike leger tar ulike prøver i utredningen av leversykdommer. Standardisering i form av å bruke protokoll(retningslinjer), som mange avdelinger anvender, hadde kunne bidratt til å gi en bedre kvalitet og en mer standardisert diagnostikk av NAFLD/NASH. Protokollbruk har blitt mer utbredt i både utredning, diagnostikk og behandling av ulike sykdommer de siste årene. Dette vil trolig bli tatt mer i bruk i fremtiden. Krav om god kvalitet og standardiserte prosedyrer har blitt høyere. Ønsket om at pasienter med lik problematikk og diagnose skal kunne bli behandlet likt, uavhengig av ved hvilket sykehus de er på. Protokollbruk på et felt, som retningslinje for utredning og diagnostikk, er av stor verdi og hjelp.

7. REFERANSER

- (1) Eckel RH, et al. The metabolic syndrome. The Lancet 2005, www.thelancet.com. 1415-28.
- (2) Meigs JB, MD, MPH. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate, www.uptodate.com 2007, 7-11; 20.
- (3) Haukland JW, et al. Protokoll for klinisk studie NASH 2002, 9; 2.
- (4) Haukland JW, et al. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Scan. Journal of Gastroenterology 2005, 1469-77; 40.
- (5) Tendler DA, MD. Patogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. UpToDate, www.uptodate.com 2006, 1-9; 10.
- (6) AGA: guideline: Nonalcoholic fatty liver disease. UpToDate, www.uptodate.com 2002, 1-8; 9.
- (7) James OFW. Nonalcoholic steatohepatitis. Therapy in Hepatology. Barcelona sept. 2001, 6; 381-386.
- (8) Sheth SG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med. 1997, 126; 137.
- (9) Powell EE, 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.
- (10) Sheth SG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. UpToDate, www.uptodate.com 2007, 1-6; 11.
- (11) Stokke O(red.). Klinisk biokjemi og fysiologi. Gyldendal 2000, 374.