



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Niet-alcoholische leververvetting: een lijvige epidemie**

Tushuizen, M. E.; Holleboom, A. G.; Koot, B. G. P.; Blokzijl, H.; Mil, S. W. C. van; Koek, G. H.

### **Citation**

Tushuizen, M. E., Holleboom, A. G., Koot, B. G. P., Blokzijl, H., Mil, S. W. C. van, & Koek, G. H. (2020). Niet-alcoholische leververvetting: een lijvige epidemie. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 164. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3785195>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3785195>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

# Niet-alcoholische leververvetting

## Een lijvige epidemie

Maarten E. Tushuizen, A.G. (Onno) Holleboom, Bart G.P. Koot, Hans Blokzijl, Saskia W.C. van Mil en Ger H. Koek\*

\*Namens de NAFLD-werkgroep, waarvan de leden aan het einde van dit artikel worden vermeld.

### Samenvatting

De meest voorkomende oorzaak van leververvetting is niet-alcoholische leververvetting ('non-alcoholic fatty liver disease', NAFLD).

NAFLD wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van leververvetting bij beeldvormend of histopathologisch onderzoek, zonder secundaire oorzaak als overmatig alcoholgebruik of het gebruik van bepaalde medicatie.

NAFLD omvat het spectrum van eenvoudige steatose, steatohepatitis ('non-alcoholic steatohepatitis', NASH), fibrose en – uiteindelijk – cirrose en hepatocellulair carcinoom.

Meerdere factoren spelen een rol in de complexe pathogenese van NAFLD, zoals genetische predispositie, overgewicht, insulineresistentie, inflammatie, galzouten, het darmmicrobioom en voeding.

Patiënten met NAFLD hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten en maligniteiten, zoals het hepatocellulair carcinoom.

Tot op heden zijn er geen medicijnen geregistreerd voor de behandeling van NAFLD; de hoeksteen van de behandeling van NAFLD is aanpassing van de leefstijl, gericht op gewichtsreductie.

### Casus

Een 54-jarige vrouw werd verwezen naar ons tertiaire centrum vanwege 2 focale afwijkingen in de lever. Die afwijkingen waren 2 weken eerder aan het licht gekomen, nadat zij de Spoedeisende Hulp had bezocht vanwege bloedbraken. Tijdens dat bezoek waren ook slokdarmvarices en levercirrose gevonden. Patiënte was bekend met overgewicht en diabetes mellitus type 2, die matig gereguleerd was met orale medicatie. Ze had sinds circa 1 jaar last van algehele malaise en dronk geen alcohol. In de familie kwamen geen leverziekten voor. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een adipeuze vrouw met een BMI van 37 kg/m<sup>2</sup> en een bloeddruk van 166/67 mmHg. Het onderzoek van het abdomen werd beperkt door het overgewicht. Laboratoriumonderzoek toonde de volgende uitslagen: ASAT: 33 U/l; ALAT: 37 U/l; alkalische fosfatase: 113 U/l;  $\gamma$ -GT: 174 U/l; bilirubine: 13  $\mu$ mol/l; albumine 44 g/l; INR: 1,1; en HbA<sub>1c</sub>:84 mmol/mol. Een MRI-scan van het abdomen toonde aanwijzingen voor levercirrose en 2 focale afwijkingen die pasten bij een hepatocellulair carcinoom, zonder aanwijzingen voor metastasen. Histopathologisch onderzoek van een leverbiopsie bevestigde de diagnose 'levercirrose', met daarbij steatohepatitis. Patiënte werd behandeld met radiofrequente ablatie. Regelmatig worden bij laboratoriumonderzoek verhoogde leverenzymwaarden gevonden.<sup>1</sup> Bij een deel van die patiënten wordt bij aanvullende echografie van het abdomen een echorijke lever waargenomen, passend bij steatosis hepatis (leververvetting). De meest voorkomende oorzaak hiervan is niet-alcoholische leververvetting ('non-alcoholic fatty liver disease', NAFLD).<sup>2-5</sup> NAFLD wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van leververvetting (> 5%) bij beeldvormend of histopathologisch onderzoek (figuur 1a), zonder secundaire oorzaak als overmatig alcoholgebruik (mannen:  $\geq$  3 EH/dag; vrouwen:  $\geq$  2 EH/dag) of het gebruik van bepaalde medicatie (tabel). NAFLD omvat het spectrum van eenvoudige steatose, steatohepatitis, fibrose en – uiteindelijk – cirrose en hepatocellulair carcinoom.<sup>2</sup> Zorgverleners en patiënten zijn zich vaak nog onvoldoende bewust van de ernst van NAFLD. Ook ontbreekt het aan een gestructureerd zorgpad voor patiënten met NAFLD.

**oorzaak**

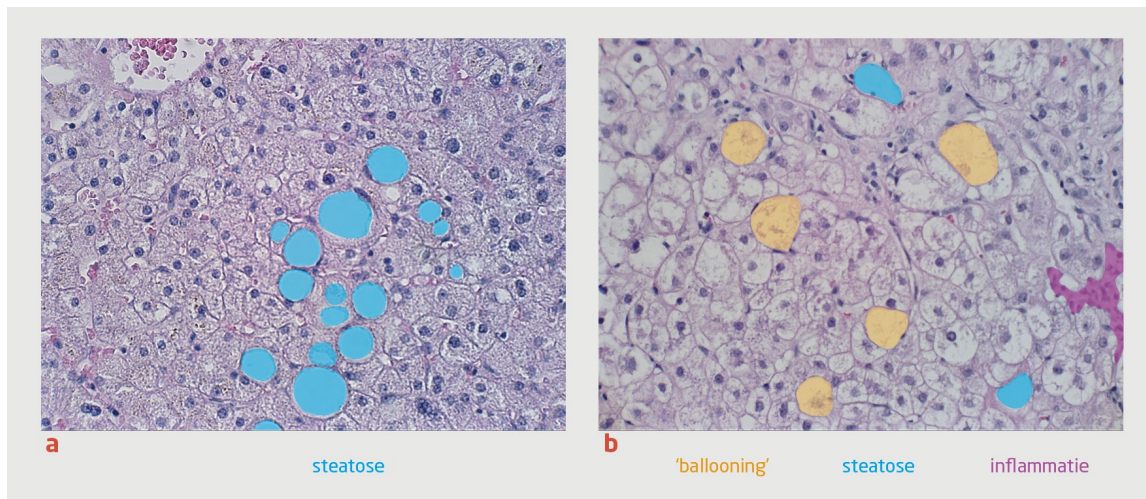
|                                               |
|-----------------------------------------------|
| niet-alcoholische leververvetting (NAFLD)     |
| eenvoudige steatose                           |
| niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)      |
| alcoholische leververvetting                  |
| medicijngebruik*                              |
| hepatitis C                                   |
| hemochromatose                                |
| auto-immuunhepatitis                          |
| coeliakie                                     |
| ziekte van Wilson                             |
| acute leververvetting tijdens de zwangerschap |
| lipodystrofie                                 |
| hypopituitarisme                              |
| hypothyreoïdie                                |
| vasten of hongeren                            |
| parenterale voeding                           |
| metabole ziekten†                             |

\* Onder andere amiodaron, methotrexaat, tamoxifen, glucocorticoiden, valproïnezuur en antiretrovirale middelen.

† Onder andere lecithine-cholesterol-acyltransferase deficiëntie en de ziekte van Wolman.

**Tabel**  
**Oorzaken van leververvetting**

NAFLD is vooral gerelateerd aan overgewicht. Leververvetting is daarom steeds vaker het gevolg van een zogenoemde 'westerse levensstijl', die gekenmerkt wordt door ongezonde, hoogcalorische voeding en weinig lichaamsbeweging. Uit recente gegevens blijkt dat 50% van de Nederlandse volwassenen kampt met overgewicht (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), en bijna 15% heeft obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>6</sup> Het is dan ook niet verwonderlijk dat de prevalentie van NAFLD in Nederland meer dan 20% bedraagt en dat deze in hoogrisicogroepen, zoals patiënten met het metabool syndroom en patiënten met diabetes mellitus type 2, waarschijnlijk hoger is dan 60%.<sup>7</sup> Uit de internationale vakliteratuur kan worden afgeleid dat bij circa 3% van de Nederlanders sprake is van niet-alcoholische steatohepatitis ('non-alcoholic steatohepatitis', NASH), een progressieve vorm van leververvetting met tekenen van ontsteking en fibrose.



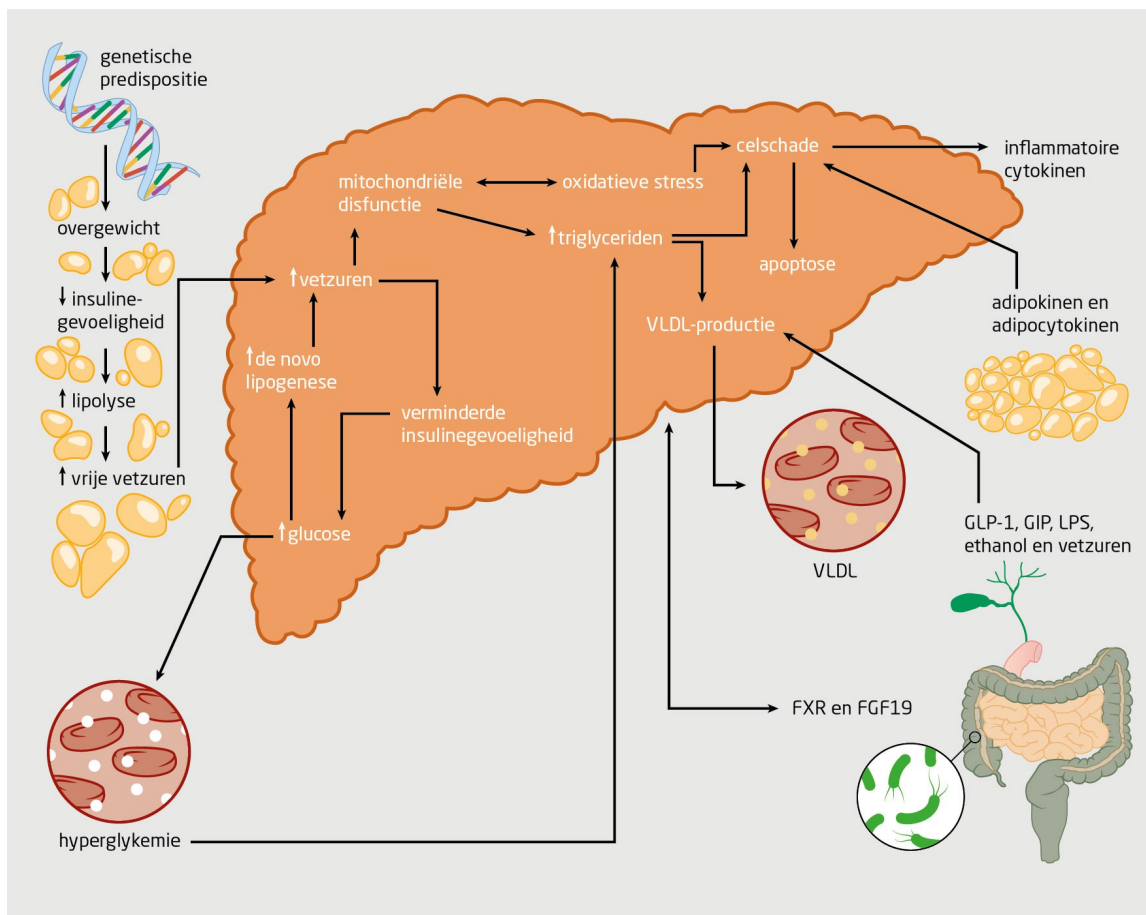
**Figuur 1**  
**Non-alcoholische leververvetting**

Histologische coupes van 2 leverbiopten. (a) Eenvoudige steatose kenmerkt zich door vetstapeling in de hepatocyten, zonder tekenen van celschade (HE-kleuring; microscopische vergroting: 20 x). (b) Non-alcoholische steatohepatitis (NASH) kenmerkt zich door de aanwezigheid van steatose, zwelling van de hepatocyten ('ballooning') en lobulaire ontsteking (HE-kleuring; microscopische vergroting: 20 x).

NAFLD is een aandoening die zich steeds vaker al op de kinderleeftijd openbaart. In de VS is de prevalentie van NAFLD onder 12-19-jarigen in relatief korte tijd meer dan verdubbeld, van 3,9% in de periode 1988-1994 tot 10,7% in de periode 2007-2010.<sup>8</sup> Ook de prevalentie van aan overgewicht gerelateerde verhoogde leverenzymwaarden (ALAT > 30 U/l) onder Nederlandse kinderen is hoog (ruim 20%).<sup>9</sup>

#### Pathogenese

De pathogenese van NAFLD is complex: meerdere factoren spelen een rol, waarbij sprake is van enkele vicieuze cirkels (figuur 2). Een centrale voorwaarde voor het optreden van NAFLD en NASH is de aanwezigheid van insulineresistentie.<sup>10</sup> Als gevolg hiervan wordt de lipolyse in perifeer vetweefsel niet geremd, met als gevolg een verhoogde circulatie van vrije vetzuren. Deze vrije vetzuren accumuleren in de lever, wat achtereenvolgens kan leiden tot de vorming en stapeling van triglyceriden in de hepatocyten, verminderde insulinegevoeligheid, hyperglykemie en intrahepatische omzetting van triglyceriden in vrije vetzuren. Die omzetting wordt versterkt door hoge plasma-insulinespiegels, die het gevolg zijn van systemische insulineresistentie en die leiden tot extra de novo lipogenese, triglyceridenaanmaak en gluconeogenese.



**Figuur 2**  
**Complexe pathogenese van non-alcoholische leververvetting**

Schematische weergave van de multifactoriële pathogenese van non-alcoholische leververvetting, waarbij genetische predispositie, overgewicht, insulineresistentie, lipotoxiciteit, inflammatie, galzouten, het darmmicrobioom en voeding een rol spelen. FGF19 = 'fibroblast growth factor 19'; FXR = farnesoid X-receptor; GIP = 'glucose-dependent insulinotropic polypeptide'; GLP-1 = 'glucagon-like peptide 1'; LPS = lipopolysaccharide; VLDL = 'very low-density lipoprotein'.

Wanneer compensatiemechanismen tekortschieten, ontstaat lipotoxiciteit. Deze lipotoxiciteit leidt tot mitochondriële disfunctie, waardoor reactieve zuurstofradicalen worden gevormd; dit leidt tot een ontstekingsreactie en celschade.<sup>11</sup> Daarnaast triggert de overmaat aan vrije vetzuren 2 pro-inflammatoire signaalroutes: (a) 'c-Jun N-terminal kinase' (JNK) via 'apoptosis signal-regulating kinase 1' (ASK1); en (b) 'nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells' (NF-κB). JNK activeert ontsteking en gereguleerde celdood (apoptose) en speelt derhalve een belangrijke rol in het verschil tussen eenvoudige steatose en NASH. De transcriptiefactor NF-κB reguleert de acute ontstekingsresponsen. Bij patiënten met NASH is deze signaalroute aanhoudend geactiveerd, met als gevolg necro-inflammatie van hepatocyten.

De signaalmoleculen die door hepatocyten en Kupffer-cellen (intrahepatische macrofagen) worden uitgescheiden, zorgen ervoor dat rustende stercelcellen transformeren tot myofibroblasten. Deze myofibroblasten spelen een essentiële rol in het ontstaan van aan NASH gerelateerde fibrose, doordat zij collageen en andere componenten van de extracellulaire matrix afscheiden in de lever. Andere factoren die een belangrijke rol spelen in de pathogenese van NAFLD en NASH zijn adipokinen en adipocytokinen (IL-6, TNF-α, adiponectine en leptine), galzouten (met name de galzouten die binden aan de farnesoid X-receptor) en het microbioom.<sup>12,13</sup> Een van de veronderstelde pathofysiologische mechanismen is dat een verandering in de samenstelling van het microbioom een verhoogde darmpermeabiliteit veroorzaakt, waardoor de lever wordt blootgesteld aan bacteriën en bacteriële producten die pro-inflammatoire signaalroutes in de lever induceren. Verder leidt een veranderde samenstelling van het microbioom tot de aanmaak van metabolieten die voor de lever schadelijk zijn, zoals alcohol. In muismodellen zijn echter ook darmmicroben gevonden, zoals *Eubacterium hallii*, die anti-inflammatoire metabolieten als butyraat produceren en de lever beschermen. Als laatste spelen darmbacteriën ook een belangrijke rol in het modifieren van galzouten.

Waarschijnlijk speelt het dieet een bepalende rol in de samenstelling van het microbioom. Zo biedt een westers dieet een betere voedingsbodem voor bepaalde bacteriën, zoals *Bacteroides*- en *Enterobacter*-species.<sup>13</sup> Overmatige calorie-inname is een van de voornaamste oorzaken van overgewicht, insulineresistentie en NAFLD. Bij gezonde vrijwilligers resulteerde een verdubbeling van

de dagelijkse calorie-inname met fastfood gedurende 4 weken in een verhoging van de ALAT-concentratie in plasma en in een toename van leververvetting. Vooral voedingsmiddelen die veel fructose bevatten, zoals frisdranken, hebben een cumulatief effect op het ontstaan van NAFLD en fibrose.

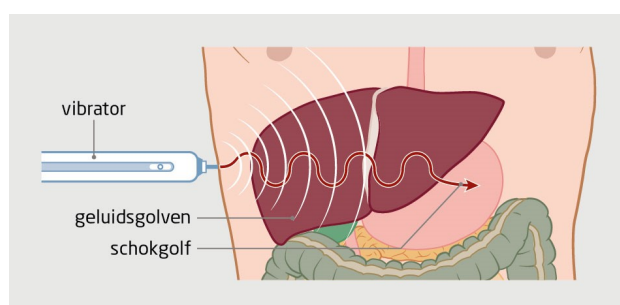
Genetische varianten hebben een effect op alle genoemde mechanismen. Zogenoemde 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's) in genen die coderen voor 'patatin-like phospholipase domain-containing protein 3' (PNPLA3) en 'transmembrane 6 superfamily member 2' (TM6SF2) zijn het sterkst gerelateerd aan bovengenoemde mechanismen. De PNPLA3-variant I148M is sterk gerelateerd aan leververvetting en fibrose, en deze is verantwoordelijk voor circa 5% van de totale genetische variatie van NAFLD.

## Diagnostiek

Bij de meeste patiënten met NAFLD zijn de waarden van de leverenzymen ALAT, ASAT en  $\gamma$ -GT (licht) verhoogd. Dit is echter van beperkte waarde voor het beoordelen van de ernst van de leververvetting en de aanwezigheid en de mate van inflammatie en leverfibrose. Er zijn diverse scores ontwikkeld om deze aspecten op non-invasieve wijze in te schatten, zoals de 'Fatty liver index' en de FIB4-score. De accuratesse, validatie en beschikbaarheid van deze scores is echter vooralsnog beperkt.<sup>14</sup>

Leververvetting kan worden aangetoond met echografie, waarbij de mate van de vervetting wordt geclassificeerd als 'afwezig', 'matig' of 'veel'. Het onderzoek is vaak voorhanden en goedkoop. Een nadeel van echografie is de beperkte sensitiviteit bij patiënten met leververvetting < 20% en bij patiënten met een BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. Op basis van echografie kan geen uitspraak worden gedaan over de aanwezigheid en de mate van inflammatie of leverfibrose.

De aanwezigheid en de mate van leverfibrose kan non-invasief worden bepaald door de elasticiteit van de lever te meten met transiënte elastografie (figuur 3). Deze techniek maakt gebruik van het tegelijkertijd uitzenden van geluidsgolven en een schokgolf. Op basis van de snelheid waarmee de schokgolf zich voortplant in het leverweefsel kan een inschatting worden gemaakt van de elasticiteit (fibrose) van de lever. Op basis van de mate van de uitdoving van de geluidsgolven ('continued attenuation parameter') kan vervolgens een inschatting worden gemaakt van de mate van de leververvetting.



**Figuur 3**  
**Transiënte elastografie**

Transiënte elastografie maakt gebruik van het tegelijkertijd uitzenden van geluidsgolven (wit) en een schokgolf (rood). Op basis van de snelheid waarmee de schokgolf zich voortplant in het leverweefsel kan een inschatting worden gemaakt van de elasticiteit (fibrose) van de lever. Op basis van de mate van de uitdoving van de geluidsgolven ('controlled attenuation parameter') kan vervolgens een inschatting worden gemaakt van de mate van de leververvetting.

De accuraatste non-invasieve methode om leververvetting te kwantificeren is het bepalen van de 'proton density fat fraction' met behulp van MRI. Een nadeel van deze techniek is dat deze veel tijd kost, duur is, voor artsen buiten het ziekenhuis niet laagdrempelig toegankelijk is en dat de mogelijkheid om ook fibrose te meten met MRI nog onvoldoende is gevalideerd.

Histopathologisch onderzoek van een leverbiopt is de gouden standaard om de diagnose 'NASH' te stellen. Kenmerkend voor NASH is de aanwezigheid van steatose, zwelling van de hepatocyten ('ballooning') en lobulaire ontsteking (figuur 1b). Leverbiopsie kan pijnlijk zijn en gaat gepaard met een risico op complicaties (tot 2%). Ook kan er sprake zijn van 'sampling error' vanwege zogenaamde 'focale non-steatose'.

## Klinische consequenties

**Cirrose** NAFLD kan leiden tot de vorming van achtereenvolgens fibrose en cirrose. Dit proces verloopt bij patiënten met NASH circa tweemaal zo snel als bij patiënten met alleen leververvetting, namelijk met 1 fibrosegraad per 7 jaar. Vooral bij patiënten met NASH draagt de vorming van fibrose en cirrose bij aan een verhoogde mortaliteit en – met name – morbiditeit. Gegevens van de Amerikaanse transplantatieregistratie tonen dat aan NAFLD en NASH gerelateerde cirrose in de nabije toekomst de voornaamste

oorzaak zal zijn voor levertransplantatie en dus andere oorzaken, zoals hepatitis B en hepatitis C, voorbij zal streven.<sup>15</sup> Een bijkomend probleem is dat de donoren ook vaker NAFLD zullen hebben, met als gevolg dat voor de ontvanger het risico op complicaties in de posttransplantatiefase toeneemt.

**Hepatocellulair carcinoom** Met enige regelmaat wordt bij patiënten die niet wisten dat zij NAFLD hadden de diagnose ‘hepatocellulair carcinoom’ gesteld, ook bij patiënten zonder cirrose. Ook zijn er aanwijzingen dat NAFLD een risicofactor is voor het ontwikkelen van darm- en borstkanker.<sup>16</sup>

**Hart- en vaatziekten** Gezien de overeenkomstige risicofactoren, hebben patiënten met NAFLD vooral een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. In verschillende onderzoeken is een relatie aangetoond tussen NAFLD en subklinische atherosclerose.<sup>17</sup> Uit een meta-analyse blijkt dat NAFLD een verhoogd risico geeft op fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten.<sup>17</sup> Recent onderzoek laat zien dat dit risico vooral samenhangt met de aanwezigheid van klassieke risicofactoren als hypertensie en roken.<sup>18</sup> Interessant is de bevinding dat de mate van fibrose bij patiënten met NAFLD samenhangt met de linkerventrikelfunctie. Er zijn echter geen onderzoeken die laten zien dat behandeling van NAFLD een gunstig effect heeft op ‘harde’ cardiovasculaire uitkomsten, zoals sterfte door coronairlijden.

## Behandeling

Tot op heden zijn er geen medicijnen geregistreerd voor de behandeling van NAFLD. Wel lopen er op dit moment verschillende geneesmiddelenonderzoeken die specifiek gericht zijn op NASH. Zowel de Amerikaanse Food and Drug Administration als het Europees Geneesmiddelen Agentschap beschouwen de afname van ontsteking en fibrose als de belangrijke uitkomstmaat van fase 3-trials. De eerder beschreven mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van NAFLD vormen ook de aanknopingspunten voor de huidige behandeladviezen en voor nieuwe behandelingen in de nabije toekomst.

**Overgewicht** De hoeksteen van de behandeling van NAFLD is aanpassing van de leefstijl.<sup>19</sup> Een gewichtsreductie van 8% door meer lichaamsbeweging en minder calorie-inname leidt tot een halvering van de hoeveelheid levervet. Onderzoeken onder patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen, tonen aan dat een gewichtsreductie van meer dan 10% kan leiden tot regressie van ontsteking en fibrose.<sup>20</sup>

**Voeding** Een mediterraan dieet (onder andere gebruik van veel vis en olijfolie met mono-onverzadigde vetzuren) verlaagt de mate van leververvetting en insuline-resistentie, zelfs zonder gewichtsverlies te induceren.<sup>21</sup> Alcoholgebruik heeft een ongunstig effect op het beloop van NAFLD, ook in geval van 2 of minder eenheden per dag. Interessant is de bevinding dat het gebruik van 3 of meer koppen koffie per dag beschermt tegen NAFLD en de vorming van fibrose.

**Insulinegevoeligheid** Behandeling met metformine heeft een gunstig effect op NAFLD, maar niet op fibrose. Dit effect hangt vooral samen met de geïnduceerde gewichtsreductie. Uit kleine studies blijkt dat de thiazolidinedionen pioglitazon en rosiglitazon, die de insulinegevoeligheid vergroten, eveneens een gunstig effect hebben op NAFLD.<sup>22</sup> Een nadeel van deze medicijnen is dat ze gepaard gaan met een gewichtstoename, een verhoogd risico op hartfalen (bij rosiglitazon) en mogelijk een verhoogd risico op blaaskanker.

**GLP1-receptoragonisten** GLP-1-receptoragonisten als liraglutide, semaglutide en exenatide hebben niet alleen een direct effect op de insulineproductie in de alvleesklier, maar ook op hart, hersenen en het maag-darmkanaal. Liraglutide heeft waarschijnlijk door het induceren van gewichtsverlies een gunstig indirect effect op NASH en op de vorming van fibrose, ook bij patiënten zonder diabetes mellitus type 2.<sup>23</sup> Een nadeel van deze geneesmiddelen is dat er vergoedingsvoorwaarden gelden en dat ze vooralsnog subcutaan toegediend moeten worden.

**SGLT-2-remmers** SGLT-2-remmers blokkeren selectief en reversibel de natrium-glucose-cotransporter 2 in het tubulussysteem van de nieren. Hierdoor wordt de renale glucosereabsorptie geremd, wat leidt tot uitscheiding van glucose met de urine en verlaging van de bloedglucoseconcentratie. Onderzoeken met bescheiden aantallen patiënten met diabetes mellitus type 2 laten zien dat SGLT-2-remmers een gunstig effect hebben op NAFLD en NASH, onafhankelijk van gewichtsreductie en glucoseregulatie. Diermodellen suggereren dat SGLT-2-remmers een gunstig effect hebben op inflammatie en oxidatieve stress.<sup>24</sup>

**Lipotoxiciteit** Artsen waren in het verleden (onterecht) voorzichtig met het voorschrijven van statines aan patiënten met verhoogde leverenzymwaarden. Deze middelen verlagen niet alleen het risico op hart- en vaatziekten, maar remmen mogelijk ook de vorming van fibrose.<sup>25</sup> Daarnaast zijn er middelen in ontwikkeling die de novo lipogenese in de lever blokkeren: de acetyl-CoA-carboxylaseremmers.

**Oxidatieve stress** Vitamine E is een antioxidant en heeft in hoge dosering (800 IE per dag) een gunstig effect op leververvetting.<sup>22</sup> Het is echter niet bekend of vitamine E een gunstig effect heeft op de vorming van fibrose. Vanwege de hoge dosering geeft behandeling met vitamine E mogelijk een verhoogd risico op prostaatkanker en CVA. De richtlijn van de Europese leververeniging adviseert om behandeling met vitamine E te overwegen bij patiënten met ernstige vorm van NAFLD en om samen met de patiënt een afweging te maken.<sup>5</sup>

**Galzouten** Het galzuurpreparaat ursodeoxycholzuur en de galzuurbindende hars colesevelam hebben geen effect hebben op leververvetting. Het effect van de farnesoid X-receptoragonist obeticholzuur is echter veelbelovend. Bij 45% van de patiënten met NASH die deelnamen aan de FLINT-trial resulteerde behandeling met obeticholzuur in een histologische respons, vergeleken met 21% in de placebogroep.<sup>26</sup> Een veelgehoorde bijwerking van obeticholzuur (23%) was jeuk.

**Apoptose** Recentelijk heeft het biofarmaceutische bedrijf Gilead Sciences, de sponsor van de STELLAR-3- en de STELLAR-4-trial, aangekondigd dat de ASK1-remmer selonsertib onvoldoende effect heeft op fibrose en cirrose bij patiënten met NASH. De resultaten van deze trials zijn echter nog niet gepubliceerd.

**Inflammatie en fibrose** Cenocriviroc blokkeert de CCR2- en CCR5-receptor, met als gevolg remming van macrofagen in het perifere vetweefsel, verbetering van de insulinegevoeligheid en remming van de migratie, activatie en proliferatie van stellaatcellen. Een onderzoek naar de effectiviteit van cenocriviroc bij patiënten met NASH toonde positieve resultaten. Momenteel is er vervolgonderzoek gaande.

**Probiotica** Proefdieronderzoek suggereert dat het beïnvloeden van het microbioom met probiotica een gunstig effect heeft op leververvetting.<sup>13</sup> Bij mensen is het effect van probiotica op NAFLD nog onvoldoende onderzocht. Een placebogecontroleerde pilotstudie onder 20 patiënten met histologisch bewezen NAFLD toonde na 6 maanden behandeling met probiotica (*Lactobacillus plantarum*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* en *Bifidobacterium bifidum*) een afname van de leververvetting.<sup>27</sup>

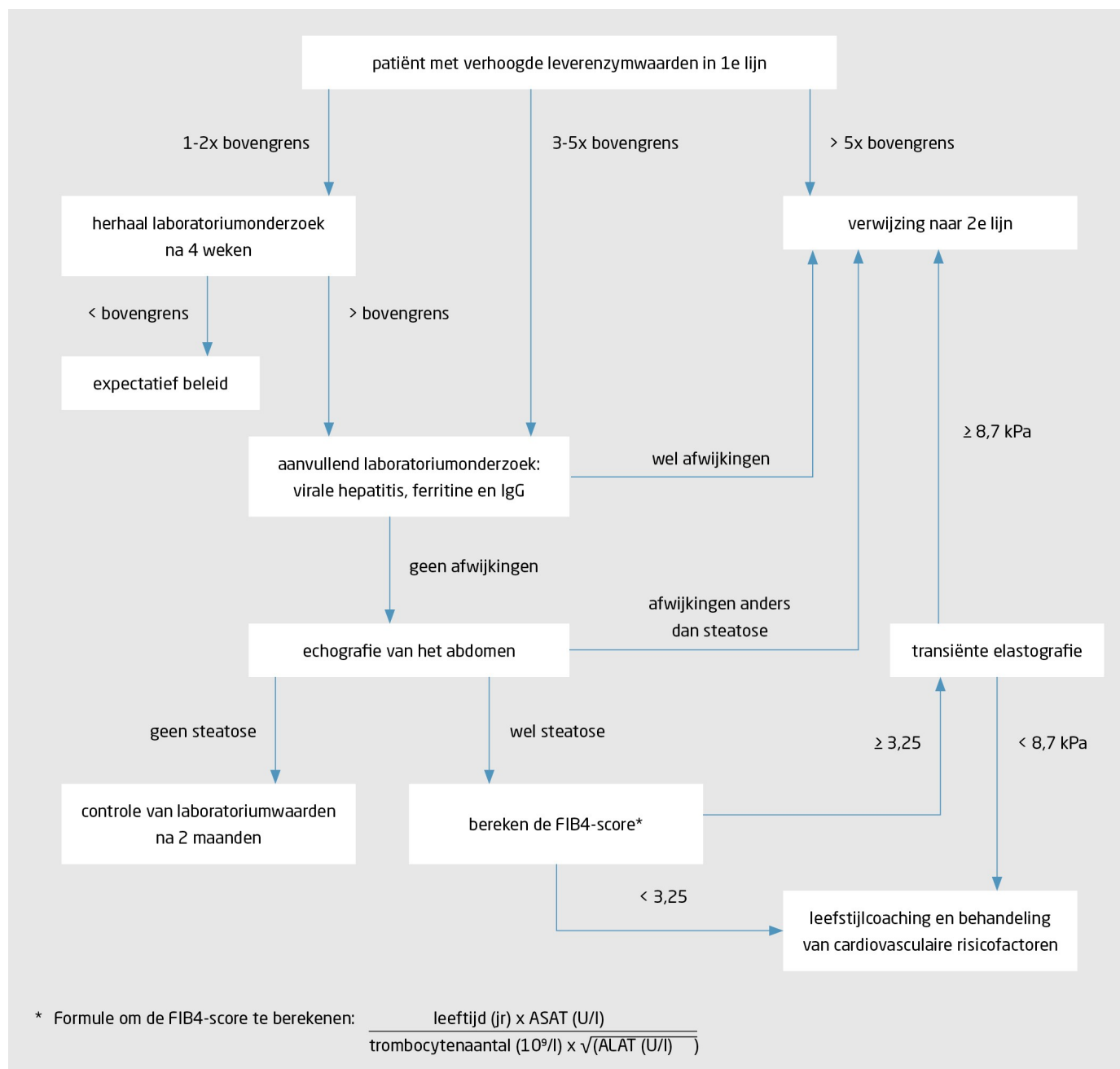
**Combinatietherapie** Mede gezien de complexe pathogenese, verwachten wij dat de medicamenteuze behandeling van progressieve vormen van NAFLD in de toekomst zal bestaan uit combinatietherapie, zoals bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en patiënten met hypertensie. In verschillende fase 2-trials wordt het effect van combinatietherapie al onderzocht.

## Tot slot

Steeds meer mensen worden gediagnosticeerd met NAFLD. Omdat de ziekte sterk samenhangt met andere orgaansystemen, krijgen vrijwel alle medische disciplines te maken met patiënten met NAFLD. Wij zijn van mening dat de diagnostiek en behandeling van patiënten met NAFLD in multidisciplinair verband moet plaatsvinden. In verschillende regio's in Nederland zijn daartoe initiatieven genomen.

Het is vooralsnog niet mogelijk om goed te differentiëren tussen patiënten met eenvoudige steatose en patiënten die op termijn cirrose of een hepatocellulair carcinoom zullen ontwikkelen. Het advies is om patiënten met een verhoogd risico op NAFLD en patiënten met radiologisch bewezen leververvetting te screenen op de vorming van fibrose en cirrose.<sup>5</sup> Patiënten met vergevorderde fibrose of cirrose moeten elk half jaar gescreend worden op hepatocellulair carcinoom. De screeningsadviezen voor patiënten met NAFLD zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de meningen van experts.

Wij hebben voor de Nederlandse situatie een stroomdiagram ontwikkeld voor aanvullende diagnostiek en surveillance bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden, gebaseerd op nationale en internationale richtlijnen (figuur 4).<sup>1,2,5,14</sup>



**Figuur 4**  
Stroomdiagram voor aanvullende diagnostiek en follow-up bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D4096](https://ntvg.nl/D4096)
- LUMC, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Leiden: dr. M.E. Tushuizen, mdl-arts. Amsterdam AMC, locatie AMC, Amsterdam. Afd. Vasculaire Geneeskunde: dr. A.G. Holleboom, internist-endocrinoloog. Afd. Kindergeneeskunde: dr. B.G.P. Koot, kinderarts. UMC Groningen, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Groningen: dr. H. Blokzijl, mdl-arts. UMC Utrecht, Center for Molecular Medicine, Utrecht: prof.dr. S.W.C. van Mil, moleculair bioloog. Maastricht UMC+, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Maastricht: dr. G.H. Koek, mdl-arts.
- Contact: M.E. Tushuizen ([m.e.tushuizen@lumc.nl](mailto:m.e.tushuizen@lumc.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- De NAFLD-werkgroep bestaat naast de auteurs uit de volgende leden: dr. Bert C. Baak, mdl-arts (OLVG, Amsterdam), prof.dr. Ulrich H.W. Beuers, mdl-arts (Amsterdam UMC, Amsterdam), dr. Joep de Bruijne, mdl-arts (UMC Utrecht, Utrecht), dr. Karel J. van Erpecum, mdl-arts (UMC Utrecht, Utrecht), Toon de Munck, arts-onderzoeker (Maastricht UMC+, Maastricht), prof.dr. Max Nieuwdorp, internist-endocrinoloog (Amsterdam UMC, Amsterdam), dr. Joanne Verheij, hepatoloog (Amsterdam UMC, Amsterdam) Julia J. Witjes, arts-onderzoeker (Amsterdam UMC, Amsterdam) en drs. José Willemsse, directeur Nederlandse

Leverpatiënten Vereniging.

– Aanvaard op 23 oktober 2019

– Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4096

## Literatuur

1. NHG-Werkgroep Virushepatitis en andere leveraandoeningen. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen (derde herziening). Huisarts Wet. 2016;59:108-19.
2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15:11-20. [doi:10.1038/nrgastro.2017.109](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109). [Medline](#)
3. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. J Hepatol. 2012;57:1305-11. [doi:10.1016/j.jhep.2012.07.028](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.028). [Medline](#)
4. Van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: a large Dutch population cohort. PLoS One. 2017;12:e0171502. [doi:10.1371/journal.pone.0171502](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171502). [Medline](#)
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64:1388-402. [doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004). [Medline](#)
6. CBS Gezondheidsenquête/Gezondheidsenquête Leefstijlmonitor CBS i.s.m. RIVM. Trend overgewicht volwassenen. [www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/overgewicht/cijfers-context/trends#node-trend-overgewicht-volwassenen](http://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/overgewicht/cijfers-context/trends#node-trend-overgewicht-volwassenen). geraadpleegd op 10 januari 2020.
7. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Diabetes Care. 2012;35:873-8. [doi:10.2337/dc11-1849](https://doi.org/10.2337/dc11-1849). [Medline](#)
8. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. J Pediatr. 2013;162:496-500.e1. [doi:10.1016/j.jpeds.2012.08.043](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.043). [Medline](#)
9. Koot BGP, van Mil EGAH. [Screenen op niet-alcoholische leververvetting \(NAFLD\) bij obesitas en overgewicht: een stapsgewijze benadering](#). Praktische Pediatrie. 2017;2:93-8.
10. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. Annu Rev Pathol. 2016;11:451-96. [doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044224](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044224). [Medline](#)
11. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2018;155:282-302.e8. [doi:10.1053/j.gastro.2018.06.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.031). [Medline](#)
12. Musso G, Cassader M, Gambino R. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:249-74. [doi:10.1038/nrd.2015.3](https://doi.org/10.1038/nrd.2015.3). [Medline](#)
13. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non-alcoholic fatty liver disease: an update with special focus on the role of gut microbiota. Metabolism. 2017;71:182-97. [doi:10.1016/j.metabol.2017.03.013](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.03.013). [Medline](#)
14. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. J Hepatol. 2018;68:305-15. [doi:10.1016/j.jhep.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013). [Medline](#)
15. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. Hepatology. 2017;65:804-12. [doi:10.1002/hep.28923](https://doi.org/10.1002/hep.28923). [Medline](#)
16. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. J Hepatol. 2017;68:140-6. [doi:10.1016/j.jhep.2017.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.012). [Medline](#)
17. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. J Hepatol. 2016;65:589-600. [doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013). [Medline](#)
18. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. BMJ. 2019;367:l5367. [doi:10.1136/bmj.l5367](https://doi.org/10.1136/bmj.l5367). [Medline](#)
19. Ratziu V. Non-pharmacological interventions in non-alcoholic fatty liver disease patients. Liver Int. 2017;37:90-6. [doi:10.1111/liv.13311](https://doi.org/10.1111/liv.13311). [Medline](#)
20. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Gastroenterology. 2015;149:379-88. [doi:10.1053/j.gastro.2015.04.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014). [Medline](#)
21. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013;59:138-43. [doi:10.1016/j.jhep.2013.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012). [Medline](#)
22. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362:1675-85. [doi:10.1056/NEJMoa0907929](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929). [Medline](#)

23. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al; LEAN trial team. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90. [doi:10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X). [Medline](#)
24. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: a common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab*. 2019;45:213-23. [doi:10.1016/j.diabet.2019.01.008](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.01.008). [Medline](#)
25. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008623. [doi:10.1002/14651858.CD008623.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008623.pub2). [Medline](#)
26. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956-65. [doi:10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4). [Medline](#)
27. Wong VW, Won GL, Chim AM, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol*. 2013;12:256-62. [doi:10.1016/S1665-2681\(19\)31364-X](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31364-X). [Medline](#)