

# Echografische leververvetting

Jacqueline Schouten-van Heiningen, Caroline den Hoed, Patrick Bindels en Gijs Elshout

**Bij een echo van de buik wordt vaak leververvetting (steatosis hepatis) gerapporteerd. De patiënt kan dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) hebben, een aandoening die geen klachten geeft, maar wel een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten vormt. NAFLD kan zich ook ontwikkelen tot *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), die kan leiden tot leverfibrose en -cirrose, en het zeldzame hepatocellulair carcinoom (HCC). Hoe komt u tot de diagnose NAFLD en wat kunt u de patiënt adviseren?**

## CASUS: 50-JARIGE MAN MET BUIKKLACHTEN

Een 50-jarige Nederlandse man met overgewicht (BMI: 30), hypercholesterolemie en hypertensie komt met aspecifieke buikklachten op het spreekuur. Differentieel diagnostisch denkt zijn huisarts aan symptomatisch galsteenziekten. Ze laat een echo abdomen verrichten. De echo vertoont geen afwijkingen aan de galblaas, maar wel tekenen van leververvetting (steatosis hepatis).

De patiënt komt weer op het spreekuur. Hij gebruikt geen hepatotoxische medicatie en zegt geen alcohol te drinken. Het laboratoriumonderzoek is behalve een licht verhoogde alanineaminotransferase (ALAT; 60 IU/L, normaalwaarde: 0-35 U/L) niet afwijkend. Hepatitis B- en C-serologie zijn negatief. De huisarts stelt de diagnose *Non-alcoholic liver disease* (NAFLD) als oorzaak van de leververvetting en geeft de patiënt leefstijladviezen. Omdat er nog geen NAFLD-richtlijn is voor follow-up en verwijzing, controleert de huisarts na 3 maanden het gewicht en ALAT. Ook voegt ze het ALAT toe aan de jaarlijkse CVRM-controle.

*Non-alcoholic liver disease* (NAFLD) komt bij ongeveer 1 op de 4 volwassenen voor.<sup>1</sup> Boven de 65 jaar stijgt de prevalentie tot 35%.<sup>2</sup> Het is dan ook een veelvoorkomende oorzaak van leververvetting en licht verhoogde leverenzymen. NAFLD omvat een spectrum van ongecompliceerde leververvetting (vetstapeling in de hepatocyten) tot *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), een steatose met leverparenchymontsteking. NASH kan met of zonder fibrose of cirrose voorkomen. Ongecompliceerde leververvetting hangt samen met een 2 maal verhoogd risico op hart- en vaatziekten en een 1,5 keer verhoogd risico op totale sterfte, maar leidt zelden tot leverziekte.<sup>3</sup> Vermoedelijk staat dit risico niet op zichzelf: NAFLD maakt mogelijk deel uit van het metabool syndroom en draagt bij aan de ontwikkeling of progressie van diabetes mellitus type 2 (DM2).<sup>4</sup>

Volgens schattingen ontwikkelt 6 tot 25% van de patiënten met NAFLD ook NASH.<sup>1,5</sup> Dit komt neer op een geschatte prevalentie van 1,5 tot 6% van NASH in de algemene bevolking.<sup>1,5</sup> NASH kan wel tot leverschade leiden. Met progressie van de leververvetting naar NASH stijgt het incidentiecijfer

van met de lever samenhangende mortaliteit van 0,8 naar 11,8 per 1000 persoonsjaren.<sup>1</sup>

Als gevolg van de ontsteking bij NASH kan leverfibrose ontstaan. De wereldwijde prevalentie van voortschrijdende fibrose onder NASH-patiënten zou 9% zijn.<sup>1</sup> In een Rotterdamse eerstelijnscohortonderzoek onder ouderen (gemiddelde leeftijd 76 jaar) werd bij 35% leververvetting waargenomen en bij 5,6% significante fibrose.<sup>6</sup> De helft van de patiënten met NASH ontwikkelt in een tijdsbeloop van 6 jaar leverfibrose.<sup>3</sup>

Momenteel veroorzaakt NASH in de westerse wereld in 30% van de gevallen levercirrose.<sup>7</sup> De geschatte duur van de diagnose tot het overlijden is bij patiënten met NASH-cirrose gemiddeld 6 jaar.<sup>3</sup> In de Verenigde Staten is NASH-cirrose inmiddels 1 van de 3 belangrijkste indicatoren voor levertransplantatie en zal deze aandoening in de toekomst mogelijk virale hepatitis en alcohol inhalen.<sup>8</sup>

In 14% van de gevallen blijkt NASH de oorzaak van het hepatocellulair carcinoom (HCC).<sup>9</sup> In Nederland krijgen gemiddeld 500 patiënten per jaar de diagnose HCC. Daarom is de kans klein dat u als huisarts met een NASH-geïnduceerd HCC te maken krijgt.<sup>10</sup> Bedenk echter dat de incidentie van NASH-geïnduceerd HCC de afgelopen jaren in het Verenigd Koninkrijk mede door de DM2- en obesitasepidemie met een factor 10 is toegenomen.<sup>11-13</sup>

NAFLD zou dus een uiting van het metabool syndroom in de lever zijn. Een meta-analyse van 8,5 miljoen NAFLD-patiënten wereldwijd heeft het vóórkomen van hypercholesterolemie, obesitas en DM2 in kaart gebracht. NASH-patiënten hebben ten opzichte van NAFLD-patiënten vaker obesitas (respectievelijk 80% en 50%) en DM2 (achtereenvolgens 44% en 23%). Het percentage hypercholesterolemie is met 70% gelijk voor NAFLD en NASH.<sup>1</sup> In de literatuur wisselt de man-vrouwverhouding, maar mannen onder de 65 jaar lijken vaker aangedaan – boven de 65 jaar is de verhouding vermoedelijk gelijk.<sup>2,14</sup> De gemiddelde leeftijd bij de diagnose is 45 jaar en vanaf die leeftijd wordt NAFLD een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten.<sup>15</sup>

Vanwege de hoge prevalentie van NAFLD bij patiënten met het metabool syndroom zouden we kunnen denken aan case-finding. De internationale richtlijnen voor MDL-artsen verschillen echter op dit punt.<sup>16</sup> Waar de Europese richtlijn adviseert om alle hoogrisicopatiënten (> 50 jaar, metabool syndroom en/ of DM2) te screenen, is dat volgens het Amerikaanse standpunt niet aangewezen omdat kosteneffectiviteit ontbreekt en het gezondheidssysteem anders is ingericht.<sup>17,18</sup>

## DE KERN

- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) kan worden vastgesteld als de meest voorkomende oorzaak van leververvetting (alcohol, virale hepatitis en hepatotoxische medicatie) redelijkerwijs zijn uitgesloten.
- Echografisch aangetoonde NAFLD geeft een 2 maal verhoogd risico op hart- en vaatziekten, en een 1,5 keer verhoogd risico op totale sterfte.
- Een kwart van de volwassen Nederlanders heeft NAFLD. Van hen ontwikkelt ongeveer 6-25% non-alcoholic steatohepatitis (NASH).
- Patiënten met zowel NASH als leverfibrose hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van levercirrose en hepatocellulair carcinoom.
- Levert de anamnese of aanvullend onderzoek geen duidelijke verklaring op en ontbreken kenmerken van het metabool syndroom, dan is overleg met de MDL-arts gepast.
- Overleg met de MDL-arts bij een stijgende trend van het ALAT (ondanks gewichtsreductie).

### Is er sprake van NAFLD?

Licht verhoogde leverenzymen of leververvetting op de echo kunnen de huisarts op het spoor zetten van NAFLD. Kenmerkend is een licht verhoogd ALAT, namelijk 1,5 keer de normaalwaarde (0-35 U/L) en een mild verhoogd gamma-GT (vrouw: > 38 U/L, man: > 55 U/L). Bij leververvetting is het leverparenchym echografisch lichter ten opzichte van het nierparenchym. De sensitiviteit en specificiteit van een echo hangen samen met de mate van steatose (afwezig, mild, gemiddeld of ernstig). De echo kan betrouwbaar leververvetting aantonen vanaf ongeveer 25% vervetting; de sensitiviteit en specificiteit zijn 85%.<sup>19</sup> Meer dan 10% vervetting is echter al abnormaal en bovendien vermindert obesitas de betrouwbaarheid van de echografische beoordeling.

Diagnostiek bij verhoogde leverenzymen is duidelijk be-

schreven in de NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen en laten we hier buiten beschouwing.<sup>20</sup> De NHG-Standaard geeft echter geen handvatten voor diagnostiek en beleid bij echografische leververvetting. Het is zaak om eerst te bepalen of NAFLD de meest passende oorzaak is van de echografische leververvetting. NAFLD is een diagnose 'per exclusionem' – de internationale NAFLD-richtlijnen van MDL-artsen adviseren om altijd andere oorzaken uit te sluiten.<sup>16</sup> Om te bepalen of NAFLD leververvetting veroorzaakt, moet u het volgende uitsluiten: 1) overmatig alcoholgebruik (man ≥ 3 EH/dag, vrouw ≥ 2 EH/dag), 2) hepatitis B of C en 3) het gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen (onder andere NSAID's, statines, antibiotica, antimycotica, allopurinol, amiodarone, methotrexaat en steroïden).

Wat betreft het gebruik van hepatotoxische medicatie: patiënten met het metabool syndroom en NAFLD zullen ook vaker medicatie als een statine of allopurinol gebruiken. Om het effect van deze medicatie op de lever te bepalen kunt u het advies van de NHG-Standaard Virushepatitis volgen. De patiënt houdt dan gedurende een maand op met medicatiegebruik, waarna u het ALAT controleert. Levert de anamnese of aanvullend onderzoek geen duidelijke verklaring op en ontbreken kenmerken van het metabool syndroom, dan is overleg met de MDL-arts gepast, eventueel via teleconsultatie of een verwijzing. Zo kunt u zeldzamere oorzaken uitsluiten, zoals leververvetting ten gevolge van ondervoeding, lipodystrofie, metabole aandoeningen, hemochromatose en de ziekte van Wilson (koperstapeling) [tabel 1].<sup>16-18,21</sup>

### Hoe groot is de schade aan de lever?

Vanwege het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij NAFLD luidt het advies om bij steatose het cardiovasculair risicoprofiel in kaart te brengen.<sup>17</sup> Daarna moet idealiter risicofratificatie plaatsvinden: welke patiënt loopt het risico om NASH-fibrose te ontwikkelen? Fibrose is namelijk een belangrijke voorspeller voor met de lever samenhangende mortaliteit.<sup>22</sup>

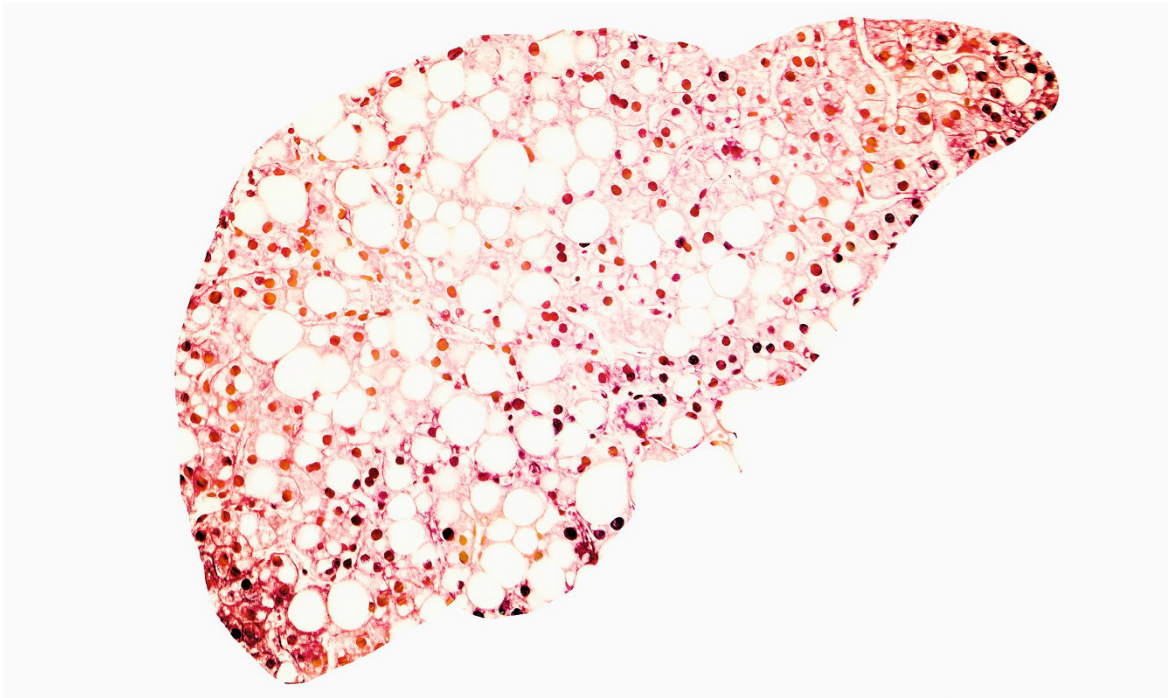
Helaas is ook voor de tweede lijn (MDL-specialisten) nog niet bepaald wat de beste strategie is voor risicofratificatie en follow-up van NAFLD-patiënten.<sup>16</sup> Bewijs en adviezen voor de eerste lijn ontbreken. Wel heeft de NAFLD-werkgroep een stroomschema gemaakt met een voorstel voor aanvullende diagnostiek en follow-up bij patiënten met verhoogde leverenzymen.<sup>23</sup> Dit is nog niet gevalideerd voor de eerste lijn.<sup>23</sup>

De meest toegankelijke diagnostiek voor de huisarts kan een inschatting geven van eventuele leverschade: een echo, bepaling van leverenzymen (bilirubine, albumine, ALAT, ASAT, alkalisch fosfatase en gamma-GT) en het trombocytengetal.<sup>12</sup> Van de leverenzymen heeft ALAT met een sensitiviteit van 64% en een specificiteit 74% de beste testeigenschappen. Een derde van de NASH-patiënten heeft dus een normaal ALAT.<sup>24</sup> Een echo kan niet het verschil aantonen tussen ongecompliceerde NAFLD en NASH met of zonder fibrose.<sup>25</sup> MDL-artsen maken vaak gebruik van transiënte elastografie.

Tabel 1

Differentiële diagnose van echografische leververvetting<sup>18,21</sup>

Meest voorkomend	Soms	Zeldzaam
Alcohol	Viraal:	Ziekte van Wilson [koperstapeling]
NAFLD	hepatitis B/C	Hemochromatose
Insulineresistentie	Medicamenteus:	Congenitale metabole aandoeningen
Overgewicht	steroïden	Acute fatty liver of pregnancy
Hypercholesterolemie	methotrexaat	[5 per 100.000 zwangerschappen]
	amiodarone	Dieet-voedingsproblemen:
	valproaat	totaal parenterale voeding
	NSAID's	ondervoeding
	antibiotica	snel gewichtsverlies
	antiretrovirale middelen	
	chemotherapie	



Leververvetting op de echo wordt vaak veroorzaakt door NAFLD.

Foto: Shutterstock

MRI is op dit moment de meest accurate non-invasieve methode, maar is duur en kost veel tijd.<sup>17</sup> De gouden standaard om NASH te diagnosticeren is een leverbiopt, die echter alleen genomen wordt bij twijfel over de diagnose omdat er complicaties kunnen ontstaan.<sup>18</sup>

### Diagnostiek en zorg in tweede lijn

Op dit moment kiezen MDL-artsen naast uitgebreid bloedonderzoek voor onderzoek met een fibroscan®, gericht op de elasticiteit van de lever, uitgedrukt in kilopascal (kPa).<sup>26</sup> De elasticiteit geldt als maat voor fibrose, op basis waarvan een schatting van het fibrorestadium wordt gemaakt (F0 = geen fibrose, F2 ≥ significante fibrose > 7,0 kPa, F4 = cirrose > 10,3 kPa).<sup>27</sup> Hier gelden vanaf fibrorestadium 2 tot 3 een grote negatief voorspellende waarde (90-95%) en een lagere positief voorspellende waarde (60-75%).<sup>18,28</sup> De fibroscan® kan goed onderscheid maken tussen cirrose en milde fibrose, maar is minder accuraat bij het onderscheiden van de verschillende fibrorestadia.<sup>28</sup> Daarnaast levert de fibroscan® in 12-15% van de gevallen geen reproduceerbare meting op.<sup>29,30</sup> Bij een score < F2 geven MDL-artsen patiënten leefstijladviezen en verwijzen ze hen terug naar de huisarts. Bij een score F2 of hoger krijgen patiënten jaarlijks in de tweede lijn een controle en wordt een biopt overwogen. Zo'n controle betreft laboratoriumonderzoek en op indicatie een echo met een fibroscan®. Bij een cirrose wordt de standaardfollow-up aangehouden, die bestaat uit HCC-surveillance door ieder half jaar een echo te maken en een gastroscopie uit te voeren wanneer er aanwijzingen zijn voor portale hypertensie (trombocytengetal < 150 10<sup>9</sup>/L of een hoge mate van cirrose op de fibroscan® > 20 kPa).

### Toekomstperspectief voor de huisarts

Vanwege de hoge prevalentie van NAFLD is het wenselijk dat u weet wanneer follow-up in de eerste lijn mogelijk is of in welk geval u moet verwijzen, mede om overbelasting in de tweede lijn te voorkomen. Er wordt dan ook actief onderzoek gedaan naar de implementatie van non-invasieve diagnostiek, zoals simpele klinische beslisregels, de fibroscan® en biomarkers.<sup>13,30</sup> Bij biomarkers moet u denken aan routine leverenzymen (ALAT, ASAT, enzovoort), ontstekingsparameters, oxidatieve stress, celdood en metabole waarden, zoals de mate van insulineresistentie en lipidengehalte.<sup>24</sup> Geen van deze methoden heeft echter een sensitiviteit en specificiteit > 80%.<sup>24</sup> In een recent artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en in de richtlijn van Britse gastro-enterologen wordt voorgesteld om in de eerste lijn de klinische Fibrose-4 (FIB-4)-beslisregels (Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator) of de NAFLD-fibrosescore (NFS) (NAFLD Fibrosis Score) toe te passen.<sup>12,23</sup> Deze scores (gebaseerd op leeftijd, transaminasen, trombocytenaantal, BMI en de aanwezigheid van een gestoord nuchter glucose) stratificeren patiënten in een lage, intermediaire of hoge risicogroep.<sup>31</sup> De NAFLD-fibrosescore heeft een hoge negatief voorspellende waarde, maar een lage positief voorspellende waarde. Daardoor valt 20-58% in de intermediaire groep en moet een relatief grote groep verder onderzoek krijgen om matige tot ernstige fibrose uit te sluiten.<sup>3</sup> De intermediaire en hoogrisicogroepen worden voor verdere differentiatie onderzocht met een fibroscan®.<sup>12</sup>

### BELEID

NAFLD wordt als werkdiagnose gesteld wanneer andere oorzaken, zoals alcohol, virale hepatitis en medicatie, redelijkerwijs zijn uitgesloten. Bij NAFLD vormt een gezonde leefstijl

de hoeksteen van de behandeling. Het is daarom van belang de patiënt uitleg te geven over de aandoening, de risicofactoren en het beloop. Daarbij gaat het erom fibrose en cirrose te voorkomen, en het risico op hart- en vaatziekten en HCC te minimaliseren. Hierbij is gewichtsverlies essentieel.<sup>32</sup> Een gewichtsverlies van 3-5% vermindert de mate van leververvetting, en een daling van 7-10% kan leiden tot remissie van NASH en zelfs afname of volledig verdwijnen van fibrose.<sup>33</sup> Het behandeladvies uit de NHG-Standaard komt wat dat betreft overeen met internationale richtlijnen en is gericht op leefstijlverbetering en cardiovasculair risicomanagement (CVRM).<sup>17,18,20</sup> Tot op heden is er geen gangbare medicamenteuze therapie voor NASH.<sup>18</sup> Leefstijladviezen betreffen geen tot zeer beperkt alcoholgebruik, gezonde voeding, voldoende beweging en gewichtsverlies.<sup>5-10</sup>

### FOLLOW-UP

Helaas zijn er nog geen duidelijk handvatten voor follow-up. De NHG-Standaard adviseert jaarlijks het ALAT te screenen, hoewel dat bij 30% van de NASH-patiënten normaal is.<sup>24,34</sup> Er is op dit moment geen beter advies dan bij een stijgende trend met de MDL-arts te overleggen. Wel is een dalende trend van het ALAT waarneembaar als patiënten afvallen en hun NALFD verbetert.<sup>32</sup> Herhaling van echo-onderzoek door de huisarts lijkt niet aangewezen. Vanwege de grote variatie tussen beoordelaars en het categoriale classificatiesysteem (afwezig, mild, gemiddeld, ernstig) worden subtiele verschillen die gepaard gaan met de progressie van NAFLD moeilijk opgepikt.<sup>25,35</sup>

### CONCLUSIE

Leververvetting op de echo wordt vaak veroorzaakt door NAFLD. NAFLD omvat het spectrum van ongecompliceerde steatose tot NASH-geïnduceerde cirrose. Het is van belang onderscheid te maken tussen deze verschillende stadia, maar er is nog geen wetenschappelijke onderbouwing van de manier waarop u dit het beste kunt doen. Enig houvast biedt de hoge prevalentie van obesitas (80%) en DM2 (44%) bij NASH-patiënten, vergeleken met NAFLD (respectievelijk 50% en 23%). Verwijs voor steatose bij 1) NAFLD en een stijgende trend van het ALAT of 2) wanneer u aan een zeldzamere oorzaak van steatose denkt (géén metabool syndroom, en géén gebruik van alcohol en hepatotoxische medicatie). Stelt u de diagnose NAFLD, dan is het zaak om jaarlijkse CVRM-screening te verrichten (inclusief bepaling van ALAT), en patiënten uitleg te geven over het beloop van NAFLD en de positieve invloed die ze daar zelf op kunnen hebben. Voldoende bewegen en gewichtsverlies (5-10%) vormen immers de hoeksteen van de behandeling. ■

### LITERATUUR

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. 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.
3. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
4. 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.
5. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-31.
6. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology* 2016;63:138-47.
7. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: the multiethnic cohort. *Hepatology* 2016;64:1969-77.
8. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249-53.
9. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723-30.
10. Integraal Kankercentrum Nederland. Database hepatochellair carcinoom periode 2010-2017. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl). Amsterdam: Integraal Kankercentrum Nederland.
11. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110-7.
12. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018;67:6-19.
13. Williams R, Aspinall R, Bellis M, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;384:1953-97.
14. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
15. Dunn W, Xu R, Wingard DL, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J gastroenterol* 2008;103:2263-71.
16. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24:3361-73.
17. 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.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice

- guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
19. Bohte AE, Van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:87-97.
  20. Numans ME, Perquin MJ, Van Putten AM, et al. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen (versie 4.0). *Huisarts Wet* 2016;59:108-19.
  21. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, et al. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics* 2006;26:1637-53.
  22. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-97.e10.
  23. Tushuizen ME, Holleboom AG, Koot BGP, et al. Niet-alcoholische leververvetting. Een lijvige epidemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020;164:D4096.
  24. Verhaegh P, Bavalia R, Winkens B, et al. Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:837-61.
  25. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.
  26. Arends JE, De Knegt RJ, Van Erpecum KJ, et al. Diagnostiek van leverfibrose en -cirrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1502-6.
  27. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
  28. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570-8.
  29. Roulot D, Costes JL, Buyck JE, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011;60:977-84.
  30. Morling JR, Fallowfield JA, Guha IN, et al. Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Hepatol* 2014;60:384-91.
  31. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
  32. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, et al. Association of weight loss interventions with changes in biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1262-71.
  33. Hannah WN Jr, Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:339-50.
  34. Verma S, Jensen D, Hart J, et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013;33:1398-405.
  35. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:7392-402.

Schouten-van Heiningen J, Den Hoed CM, Bindels PJE, Elshout G. Echografische leververvetting. *Huisarts Wet* 2020;64:DOI:10.1007/s12445-021-1045-y.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam: J. Schouten-van Heiningen, huisarts in opleiding, vheiningenj@gmail.com; prof. dr. P.J.E. Bindels, hoogleraar Huisartsgeneeskunde; dr. G. Elshout, huisarts. Erasmus MC, afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten: dr. C.M. den Hoed, MDL-arts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.