

Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени^a

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)*,
Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD)
и Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO)

Введение

Настоящий документ содержит клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Рекомендации разработаны совместными усилиями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейской ассоци-

ции по изучению ожирения (EASO). В основу рекомендаций положены обновленные данные доклада специальной конференции EASL 2009 г. [1].

Сведения извлекались путем обширного поиска в базе данных PubMed вплоть до апреля 2015 г. Рекомендациям присвоены уровни доказательности и настоятельности, которые могут быть скорректированы в соответствии с национальной нормативно-правовой базой и возможностями лечебного учреждения (табл. 1) [2]. В частности, скрининг на НАЖБП должен проводиться в группе высокого риска с учетом имеющихся ресурсов, нагрузки на национальную систему здравоохранения и существующих немногочисленных эффективных методов лечения. Документ предназначен как для практического применения, так и для дальнейших исследований и углубления знаний о НАЖБП у взрослых и детей. Основная цель — усовершенствовать диагностику и лечение НАЖБП, повысить осведомленность о ее значимости и предоставить лицам, участвующим в процессе принятия решений, научно обоснованные данные, которые также учитывают нагрузку на здравоохранение, связанную с ведением пациентов.

Получено 4 ноября 2015 г.; принято в печать 4 ноября 2015 г.

^a Авторы: координатор EASL — Giulio Marchesini; члены рабочей группы: Christopher P. Day, Jean-Francois Dufour, Ali Canbay, Valerio Nobili, Vlad Ratziu, Herbert Tilg; координатор EASD — Michael Roden; члены рабочей группы: Amalia Gastaldelli, Hannele Yki-Jarvinen, Fritz Schick; координатор EASO — Roberto Vettor, члены рабочей группы: Gema Fruhbeck, Lisbeth Mathus-Vliegen.

* Адрес для корреспонденции: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

E-mail: easloffice@easloffice.eu.

Настоящие рекомендации были разработаны EASL, EASD и EASO и одновременно опубликованы в «Journal of Hepatology», «Diabetologia» и «Obesity Facts».

Сокращения: CK-18 — цитокератин 18; EASD — Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; EASO — Европейская ассоциация по изучению ожирения; ELF — индекс повышенного фиброза печени; FLI — индекс жировой болезни печени; ¹H-MPC — протонная магнитно-резонансная спектроскопия; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; HOMA-IR — гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину; NAS — шкала активности НАЖБП; NFS — шкала фиброза при НАЖБП; SAF — шкала стеатоза, активности и фиброза; PNHS — педиатрическая гистологическая шкала НАЖБП; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ИМТ — индекс массы тела; ИР — инсулинорезистентность; КТ — компьютерная томография; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; МРТ — магнитно-резонансная томография; МС — метаболический синдром; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАЖДП — неалкогольная жировая дистрофия печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Определение

НАЖБП характеризуется накоплением избыточного количества жира в печени, связанным с развитием резистентности к инсулину (ИР). НАЖБП определяется на основании результатов гистологического исследования при наличии стеатоза более чем в 5 % гепатоцитов, либо при подсчете протонной плотности жировой фракции (дающем приблизительную оценку объема фракции жира в печени) > 5,6 % с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (¹H-MPC), либо с помощью селективной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с количественным определением жира и воды. НАЖБП включает два патоморфологически различных состояния с разными прогнозами: неалкогольную жировую дистрофию печени (НАЖДП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Последний охватывает целый спектр состояний с различной степенью тяжести, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (табл. 2).

Таблица 1. Уровень доказательности клинических рекомендаций EASL-EASD-EASO по НАЖБП (на основании системы GRADE [8])

Уровень доказательности	Примечания	Обозначение
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования могут повлиять на оценку эффекта	A
Умеренный	Возможно, что результаты дальнейших исследований существенно повлияют на уверенность в оценке эффекта и могут изменить эту оценку	B
Низкий или очень низкий	Весьма вероятно, что результаты дальнейших исследований существенно повлияют на уверенность в оценке эффекта и могут изменить эту оценку. Возможно любое изменение оценки	C
Степень настоятельности	Примечания	Обозначение
Сильные рекомендации	К факторам, влияющим на настоятельность рекомендаций, относятся качество доказательств, предполагаемые важные исходы у пациента и стоимость	1
Слабые рекомендации	Вариабельность предпочтений и значений, более выраженная неопределенность. Рекомендация дана с высокой степенью неопределенности. Обуславливает высокую стоимость или потребление ресурсов	2

Диагноз НАЖБП требует исключения как вторичных причин, так и ежедневного потребления алкоголя ≥ 30 г у мужчин и ≥ 20 г у женщин [1]. Потребление алкоголя больше указанного количества свидетельствует об алкогольном характере поражения печени. Связь между потреблением алкоголя и повреждением печени зависит от нескольких сопутствующих факторов (типа алкогольных напитков, частоты и продолжительности употребления алкоголя, а также от индивидуальной или генетической предрасположенности), делая использование простых количественных порогов как минимум условным. В частности, пациенты, употребляющие алкоголь в умеренном количестве, могут, тем не менее, быть предрасположенными к НАЖБП при наличии у них метаболических факторов риска. Необходимо отметить, что в целом у этих больных метаболические факторы оказывают более выраженное влияние на развитие стеатоза, чем потребление алкоголя [3]. Установление диагноза НАСГ требует проведения биопсии печени.

Рекомендации

- Пациентам с ИР и/или метаболическими факторами риска (т. е. ожирением или метаболическим синдромом) должно быть выполнено необходимое обследование для установления диагноза НАЖБП, который основывается на обнаружении избыточного отложения жира в печени (**A1**).

Таблица 2. Спектр проявлений НАЖБП и сопутствующие заболевания

Заболевание	Подклассы	Наиболее частые сопутствующие заболевания
НАЖБП ^a	НАЖДП	АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени ^b
	Простой стеатоз	Лекарственная жировая болезнь печени ^b
	Стеатоз и лобулярное воспаление легкой степени	Жировая дистрофия печени, связанная с гепатом С (генотипа 3) ^b
	НАСГ	Другие ^b
	Ранняя стадия НАСГ: отсутствие фиброза или фиброз легкой степени (F0–F1)	Гемохроматоз Аутоиммунный гепатит Целиакия
	НАСГ с фиброзом: выраженный ($\geq F2$) или тяжелый ($\geq F3$, образование мостиков) фиброз	Болезнь Вильсона А/гипобеталипопротеидемия, липоатрофия
	НАСГ-цирроз (F4)	Гипофункция гипофиза, гипотиреоз
	ГЦР ^c	Голодание, парентеральное питание Врожденные нарушения обмена (болезнь Вольмана [дефицит лизосомной кислой липазы])

^a Называется также первичной НАЖБП и связана с метаболическими факторами риска/компонентами метаболического синдрома:

1. Окружность талии $\geq 94/\geq 80$ см для женщин/мужчин европеоидной расы.
2. АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение по поводу артериальной гипертензии.
3. Уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или лечение по поводу СД2.
4. Уровень триглицеридов > 150 мг/дл ($> 1,7$ ммоль/л).
5. Уровень холестерина ЛПВП $< 40/50$ мг/дл для мужчин/женщин ($< 1,0/< 1,3$ ммоль/л).

^b Называется также вторичной НАЖБП. Первичная и вторичная НАЖБП могут присутствовать одновременно у одного и того же больного. Кроме того, НАЖБП и АЖБП могут сосуществовать у лиц с метаболическими факторами риска, употребляющих чрезмерное количество алкоголя.

^c Может развиваться в отсутствие цирроза и гистологических признаков НАСГ, но при наличии метаболических факторов риска, предполагающих НАСГ с дистрофическими изменениями.

- Лица со стеатозом должны пройти скрининг на вторичные причины НАЖБП, включая тщательную оценку потребления алкоголя. Необходимо всегда учитывать взаимодействие между умеренным потреблением алкоголя и метаболическими факторами (**A1**).
- Необходимо выявить другие хронические заболевания печени, которые могут сопутствовать НАЖБП, поскольку это может привести к более выраженному повреждению печени (**B1**).

Распространенность и заболеваемость

НАЖБП — самое распространенное заболевание печени в странах Запада, которым страдает 17–46 % взрослых в за-

висимости от диагностического метода, возраста, пола и этнической принадлежности [4]. Ее распространенность сопоставима с распространенностью метаболического синдрома (МС) и его компонентов, наличие которого также увеличивает риск более тяжелого поражения печени как у взрослых, так и у детей. НАЖБП также обнаруживается у 7 % лиц с нормальной или низкой массой тела [5], чаще — у женщин, лиц молодого возраста и пациентов с нормальным уровнем печеночных ферментов. Однако даже у них болезнь может прогрессировать [6].

Заболеваемость НАЖБП оценивалась редко. Она составляла 20–86 случаев на 1000 человеко-лет на основании данных о повышении уровня печеночных ферментов и/или результатов УЗИ и 34 на 1000 человеко-лет на основании результатов ¹H-MPC [7].

Вопрос относительно необходимости скрининга на НАЖБП представляется спорным с учетом высоких прямых и косвенных затрат на диагностику, низкого прогностического значения неинвазивных тестов, рисков, связанных с проведением биопсии печени, и отсутствия эффективных методов лечения [8]. Тем не менее пациентов из группы риска (в возрасте старше 50 лет, с сахарным диабетом 2-го типа [СД2] или МС) необходимо обследовать на наличие прогрессирующей формы НАЖБП (т. е. НАСГ), особенно при наличии выраженного фиброза, в связи с неблагоприятным прогнозом. Ожидаются результаты исследований окупаемости затрат на интенсивные скрининговые программы. Точно так же, несмотря на наличие у пациентов с НАЖБП отягощенного семейного анамнеза, проведение семейного скрининга, как правило, не рекомендуется, за исключением случаев с установленными наследственными заболеваниями (например, дефицитом лизосомной кислой липазы).

Рекомендации

- Все лица со стеатозом должны пройти обследование на МС независимо от уровня печеночных ферментов. Все пациенты с длительно сохраняющимся патологическим уровнем печеночных ферментов должны пройти скрининг на НАЖБП в связи с тем, что НАЖБП служит основной причиной неожиданного повышения уровня печеночных ферментов (**A1**).
- У лиц с ожирением или МС скрининг на НАЖБП (уровень печеночных ферментов, УЗИ) должен быть частью рутинного обследования. Лицам из группы высокого риска (возраст > 50 лет, СД2, МС) рекомендуется регулярное обследование, чтобы не пропустить развитие тяжелой стадии заболевания (т. е. НАСГ с фиброзом) (**A2**).

Патогенез: образ жизни и гены

Причинами избыточной массы тела и ожирения служат высококалорийное и «западное» питание, употребление избыточного количества (насыщенных) жиров, простых углеводов, напитков с содержанием сахара и высокое потребление фруктозы; с этими же факторами в последнее время связывают и развитие НАЖБП [9]. Высокое потре-

ление фруктозы увеличивает риск НАСГ и фиброза печени, хотя причиной повышенного риска могут быть также избыточная калорийность пищи и малоподвижный образ жизни [10], которые часто встречаются при НАЖБП [11].

Рекомендации

- Нездоровый образ жизни играет важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Оценка питания и физической активности является частью всестороннего обследования при НАЖБП (**A1**).

Обнаружено несколько генов-модификаторов НАЖБП [12], однако лишь для небольшого числа этих генов была доказана роль в развитии заболевания (см. дополнительную табл. 1). Наиболее подробно была описана связь НАЖБП с геном *PNPLA3*, подтвержденная в многочисленных когортах и этнических группах в качестве фактора, модифицирующего тяжесть всего гистологического спектра НАЖБП [13, 14]. Недавно в качестве еще одного модификатора НАЖБП был описан ген *TM6SF2* [15, 16], что может иметь клиническое применение при стратификации рисков заболеваемости, связанной с поражением печени и сердечно-сосудистой системы.

Вариант *PNPLA3* rs738409 также обуславливает восприимчивость и влияет на гистологический характер НАЖБП, развитие фиброза у детей и подростков с ожирением [17]. У детей с ожирением и повышенным уровнем печеночных ферментов была утверждена шкала риска НАСГ, основанная на четырех полиморфизмах [18].

Рекомендации

- Для носителей вариантов *PNPLA3* I148M и *TM6SF2* E167K характерны более высокое содержание жира в печени и повышенный риск НАСГ. НАЖБП, обусловленная этими вариантами, как правило, не связана с ИР. Генотипирование может рассматриваться у некоторых пациентов, а также в рамках клинических исследований, но не рекомендуется в повседневной практике (**B2**).

Биопсия печени

Биопсия печени — необходимое условие для диагностики НАСГ. Это единственный метод, который позволяет надежно дифференцировать НАЖДП и НАСГ, несмотря на недостатки, связанные с вариабельностью образцов [19].

НАЖДП включает: а) стеатоз; б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением, без баллонной дистрофии; в) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления [20]. Диагноз НАСГ ставится при сочетании стеатоза с баллонной дистрофией и лобулярным воспалением [20–22]. При НАСГ могут также обнаруживаться другие необязательные гистологические признаки: портальное воспаление, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, тельца Мэллори—Денка, апоптозные тельца, светлые ядра с вакуолями, мелкокапельный стеатоз и ме-

гамитохондрии. Кроме того, часто встречается перисину-соидный фиброз, однако он не является диагностическим критерием. Термин «пограничный НАСГ» представляется неясным, ненужным, и его следует избегать. Применение проспективного алгоритма FLIP способствует получению согласованных данных от разных исследователей и позволяет точно охарактеризовать степень баллонной дистрофии [22]. Термином «выгоревший НАСГ» описывается обратное развитие тяжелой стадии заболевания (стеатоза, воспаления или баллонной дистрофии) у пациентов с метаболическими факторами риска.

Шкалу активности НАЖБП (NAS) не следует использовать для диагностики НАСГ. Она применяется для оценки тяжести заболевания после установления диагноза с помощью тщательного гистологического исследования. Несмотря на то что оценка NAS коррелирует с уровнем аминотрансфераз и НОМА-IR (гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину) [23], эти показатели обладают низким прогностическим значением [24]. Альтернативной является шкала SAF (шкала стеатоза, активности и фиброза), которая характеризуется высокой воспроизводимостью результатов и дает более точное и подробное описание заболевания. Стадия фиброза устанавливается по классификации Клейнера [21] (используется в упрощенном варианте SAF) [22].

У детей НАСГ проявляется множеством симптомов, характерных для взрослых, хотя распределение патологических изменений может быть другим. Портальное воспаление встречается часто, может обнаруживаться и у взрослых с тяжелым течением заболевания [25]. Гепатоцеллюлярная баллонная дистрофия и тельца Мэллори—Денка встречаются у детей с НАСГ крайне редко, и преобладающим признаком у них служит хроническое портальное воспаление [21]. Учитывая различия в гистологической картине у детей и взрослых, для классификации заболевания у детей была принята специальная гистологическая шкала PNHS (педиатрическая гистологическая шкала НАЖБП) [26].

Неинвазивные методы исследования

Целью оценки неинвазивных маркеров является: 1) в условиях первичной медицинской помощи — определение риска НАЖБП у лиц с повышенным метаболическим риском; 2) в условиях специализированной медицинской помощи — выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом, например с тяжелым НАСГ; 3) наблюдение за прогрессированием заболевания; 4) прогнозирование ответа на терапевтические вмешательства. Достижение этих целей может сократить потребность в проведении биопсии печени.

Стеатоз

Обоснование. Наличие стеатоза должно быть зарегистрировано независимо от того, подозревается ли НАЖБП в качестве основного или сопутствующего заболевания. Он также позволяет прогнозировать декомпенсацию сахарного диабета, развитие сердечно-сосудистых ос-

ложений и артериальной гипертензии. В клинической практике количественное определение содержания жира не представляет интереса (за исключением тех случаев, когда оно служит суррогатным показателем эффективности лечения) и поэтому, как правило, не рекомендуется. У отдельных больных, особенно в условиях специализированной помощи, наличие стеатоза следует устанавливать с помощью методов визуализации, предпочтительно с помощью УЗИ, поскольку этот метод является более доступным и менее дорогостоящим, чем «золотой стандарт» МРТ (см. дополнительную табл. 2). УЗИ обладает ограниченной чувствительностью и не позволяет достоверно выявить стеатоз при уровне жира менее 20 % [27, 28] или у лиц с высоким индексом массы тела (ИМТ > 40 кг/м²) [29]. Несмотря на зависимость от мнения специалиста, выполняющего исследование, УЗИ (или КТ либо МРТ) позволяет надежно диагностировать умеренный или выраженный стеатоз и дает дополнительную информацию относительно состояния гепатобилиарной системы, поэтому оно должно быть первым диагностическим тестом. Тем не менее в условиях крупномасштабных скрининговых исследований предпочтительным считается использование серологических биомаркеров, поскольку доступность и стоимость методов визуализации оказывают существенное влияние на целесообразность их проведения (см. дополнительную табл. 3). Наиболее эффективными утвержденными шкалами оценки стеатоза являются FLI (индекс жировой болезни печени), SteatoTest® и шкала оценки содержания жира при НАЖБП. Эти шкалы прошли внешнюю валидацию в общей популяции и у больных с ожирением III степени и в разной степени позволяют прогнозировать метаболические, сердечно-сосудистые исходы, исходы со стороны печени и смертность. Эти шкалы коррелируют с ИР, и с их помощью можно достоверно прогнозировать наличие (но не выраженность) стеатоза [30].

Другой метод визуализации — ультразвуковая эластография печени (измерение контролируемого параметра затухания) — позволяет выявить стеатоз, но обладает ограниченной способностью дифференцировать его гистологические стадии; ее результаты никогда не сопоставлялись с результатами оценки стеатоза с помощью ¹H-MPC. Данные, полученные в исследованиях по сравнению результатов эластографии и УЗИ, неоднозначны. В связи с этим требуются дополнительные данные для установления роли ультразвуковой эластографии.

Рекомендации

- УЗИ — предпочтительный метод первой линии для визуализационного исследования НАЖБП, поскольку оно позволяет получить дополнительную диагностическую информацию **(A1)**.
- В тех случаях, когда методы визуализации недоступны или нецелесообразны для применения (например, в условиях крупных эпидемиологических исследований), биомаркеры сыворотки и оценочные шкалы представляют собой приемлемый альтернативный способ диагностики стеатоза **(B2)**.

- Количественную оценку содержания жира в печени можно выполнить только с помощью ¹H-MPC. Этот метод имеет большую ценность в условиях клинических и экспериментальных исследований, однако является дорогостоящим и не рекомендуется для применения в условиях клинической практики (**A1**).

Стеатогепатит, НАСГ

Обоснование. Диагностика НАСГ дает важную прогностическую информацию и указывает на повышение риска прогрессирования фиброза, развития цирроза и возможных осложнений со стороны печени (ГЦР). Установление этого диагноза может подтолкнуть к более тщательному обследованию и усиленной терапии.

С помощью клинических, биохимических и визуализационных показателей невозможно отличить НАСГ от стеатоза [31, 32]. Фрагменты цитокератина-18 (СК-18), которые образуются в результате гибели клеток (фрагменты M65) или апоптоза (фрагменты M30), характеризуются умеренной точностью для диагностики НАСГ (чувствительность 33 %, специфичность 82 %) [33, 34]. Уровень СК-18 изменяется параллельно гистологическому улучшению, однако его эффективность в выявлении пациентов, достигших гистологического ответа, не превышает эффективность аланинаминотрансферазы (АлАТ) [35]. На сегодня не утверждено неинвазивных тестов для диагностики НАСГ.

Рекомендации

- Диагноз НАСГ должен устанавливаться на основании результатов биопсии печени, при которой должны быть обнаружены стеатоз, баллонная дистрофия и лобулярное воспаление (**A1**).

Фиброз

Обоснование. Фиброз является наиболее важным прогностическим фактором при НАЖБП и коррелирует с исходами со стороны печени и смертностью [24]. Наличие выраженного фиброза свидетельствует о необходимости глубокого обследования печени, в т. ч., в зависимости от конкретного случая, повторной биопсии (подтверждающей диагноз), а также активной терапии. Важен также контроль за прогрессированием фиброза, который должен осуществляться в различные промежутки времени.

Многочисленные серологические маркеры обладают приемлемой диагностической точностью, что подтверждается площадью под характеристической рабочей кривой (AUROC) > 0,8 (см. дополнительную табл. 3) [32]. Шкала фиброза при НАЖБП (NFS) и индекс FIB-4 прошли внешнею валидацию в этнически различных популяциях с НАЖБП и показали сопоставимые результаты. Шкалы NFS, FIB-4, ELF (повышенный фиброз печени) и FibroTest® позволяют прогнозировать общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых осложнений и осложнений со стороны печени. С помощью шкалы NFS можно

прогнозировать заболеваемость сахарным диабетом, а изменения оценок по шкале NFS коррелируют с показателями смертности. Указанные тесты эффективны для разграничения тяжелого ($\geq F3$) и раннего фиброза, однако с их помощью невозможно достоверно отличить выраженный фиброз ($\geq F2$) или начальные стадии фиброза ($\geq F1$) от отсутствия фиброза [36]. Важно отметить, что у этих тестов прогностическая ценность отрицательного результата для исключения тяжелого фиброза превышает прогностическую ценность положительного результата [36, 37]. В связи с этим неинвазивные тесты могут смело применяться в качестве первого средства стратификации рисков для исключения тяжелого заболевания. Тем не менее прогностические значения зависят от показателей распространенности, и большинство подобных исследований было выполнено в медицинских центрах высокоспециализированной помощи, где предтестовая вероятность наличия тяжелого фиброза превышает его распространенность у населения в целом.

Ультразвуковая эластография более эффективна в обнаружении цирроза (F4), чем тяжелого фиброза (F3). При проведении эластографии частота ложноположительных результатов превышает частоту ложноотрицательных результатов, а прогностическая ценность отрицательного результата превышает прогностическую ценность положительного результата [38], в связи с чем способность диагностировать мостовидный фиброз или цирроз недостаточна для принятия клинического решения. Основной недостаток ультразвуковой эластографии заключается в получении ненадежных результатов при наличии высокого ИМТ и/или большой толщине подкожной жировой складки в области грудной клетки. В крупном европейском исследовании серии неотобранных случаев практически в 20 % обследованных были получены ненадежные результаты [39], главным образом у пациентов с ожирением и НАЖБП [38]. У этих пациентов высокая частота ошибок (35 %), и для ее снижения у них следует использовать датчик XL [40].

В настоящее время отсутствует единое мнение относительно пороговых значений или стратегий для применения в клинической практике с целью избежать биопсии печени [32]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что сочетание эластографии и серологических маркеров дает более надежные результаты, чем каждый из методов по отдельности [41]. Важно отметить, что в настоящее время срочно требуются динамические данные относительно корреляции выраженности гистологических изменений и результатов, полученных при использовании неинвазивных методов.

Рекомендации

- Биомаркеры и шкалы оценки фиброза, так же как и ультразвуковая эластография, представляют собой приемлемые неинвазивные методы идентификации случаев с низким риском наличия тяжелого фиброза или цирроза печени (**A2**). Сочетание биомаркеров или оценочных шкал с ультразвуковой эластографией может обеспечить повышение диагностической точности и позволить избежать выполнение ряда биопсий печени (**B2**).

- Для контроля над прогрессированием фиброза в клинической практике может использоваться сочетание биомаркеров или оценочных шкал с ультразвуковой эластографией, хотя эта стратегия требует валидации **(C2)**.
- Идентификация тяжелого фиброза и цирроза с помощью серологических биомаркеров, шкал и/или эластографии характеризуется меньшей точностью и требует подтверждения с помощью биопсии печени в соответствии с клиническим контекстом **(B2)**.
- У отдельных пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания печени мониторинг должен включать проведение повторной биопсии после как минимум 5-летнего периода наблюдения **(C2)**.

Неинвазивные методы обследования детей с НАЖБП

В докладе гепатологического комитета Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) были определены диагностические критерии НАЖБП у детей [42]. У детей с ожирением следует всегда подозревать наличие НАЖБП. Повышение уровня аминотрансфераз и усиление эхогенности печени при УЗИ требуют дополнительного обследования и исключения других причин поражения печени. В связи с низкой чувствительностью указанных тестов у детей с избыточной массой тела и ожирением неинвазивные маркеры и методы визуализации служат первым диагностическим этапом [43].

Рекомендации

- У детей эластометрия, акустическая лучевая импульсная визуализация и определение уровня биомаркеров помогают сократить потребность в биопсии печени **(B2)**.

Частые метаболические расстройства, связанные с НАЖБП

НАЖБП тесно связана с ИР не только в печени, но и в мышцах и жировой ткани [44], а также с МС, который устанавливается по совокупности любых трех из пяти перечисленных ниже признаков: повышение уровня глюкозы натощак или наличие СД2, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (с поправкой на возраст), увеличение окружности талии (с поправкой на этническую принадлежность) и высокое АД [45]. Поскольку все компоненты МС коррелируют с содержанием жира в печени независимо от ИМТ, выявление МС у любого конкретного пациента требует оценки риска наличия НАЖБП и наоборот: диагностика НАЖБП должна стать поводом для оценки всех компонентов МС.

Накопление триглицеридов в печени сопровождается нарушением в ней энергетического обмена [46] и

патологическим изменением инсулин-опосредованной супрессии выработки глюкозы и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [47], что приводит к развитию гипергликемии, гипертриглицеридемии и гиперинсулинемии. У лиц, не страдающих сахарным диабетом, производство уровня глюкозы крови натощак (в ммоль/л) и уровня инсулина (в мЕД/мл), разделенное на 22,5 (НОМА-IR), может служить суррогатным маркером ИР [48] и поэтому является приемлемой альтернативой более дорогостоящему и занимающему много времени динамическому тестированию. Прогрессирование поражения печени коррелирует с длительно существующими или нарастающими метаболическими нарушениями, включая изменение параметра НОМА-IR [49, 50]. Однако ценность показателя НОМА-IR зависит от способности секреции инсулина адаптироваться к ИР, что ставит под вопрос возможность его применения при клинически выраженном диабете. Более того, методы исследования уровня инсулина сильно отличаются друг от друга, и единое мнение относительно порогового значения ИР на основании НОМА-IR отсутствует.

Рекомендации

- НОМА-IR является суррогатным маркером ИР у лиц, не страдающих сахарным диабетом, и может рекомендоваться для применения при условии четко определенных референсных значений **(A1)**.
- НОМА-IR имеет ограниченное значение для диагностики НАЖБП у пациентов с метаболическими факторами риска. На основании этого показателя можно подтвердить нарушение чувствительности к инсулину, что будет свидетельствовать в пользу ИР-ассоциированной НАЖБП в диагностически неясных случаях (например, при выявлении стеатоза на УЗИ при нормальной массе тела) **(B2)**.
- В ходе наблюдения НОМА-IR может в отдельных случаях помочь в выявлении пациентов с риском НАСГ или прогрессирования фиброза. Уменьшение НОМА-IR на фоне снижения массы тела может указывать на метаболическое улучшение, что может иметь благоприятный эффект при НАЖБП **(C2)**.

Ожирение

ИМТ и окружность талии, показатель висцерального ожирения, положительно коррелируют с НАЖБП [51] и указывают на наличие поздней стадии заболевания, особенно у лиц пожилого возраста [52]. У большой доли пациентов с криптогенным циррозом печени отмечается высокая распространенность метаболических факторов риска [53], позволяя предположить, что большинство случаев криптогенного цирроза представляет собой «выгоревший» НАСГ. Состояния, чаще всего сопровождающие ожирение, такие как СД2, апноэ во сне [54], синдром поликистоза яичников и другие эндокринные расстройства (гипогонадизм), способствуют повышению распространенности и тяжести НАЖБП.

Необходимо отметить, что у пациентов с ИМТ < 30 кг/м² (или даже < 25 кг/м²), но с накоплением висцерального жира

или дисфункциональной жировой тканью НАЖБП может протекать как с патологическим, так и с нормальным уровнем печеночных ферментов [44, 45]. К существующей в настоящее время концепции «метаболически здоровых» лиц с ожирением следует относиться с осторожностью, учитывая тот факт, что у них могут экспрессироваться такие же гены, как и у лиц с ожирением и нарушенным метаболизмом, могут измениться биохимические показатели функции печени и развиваться неблагоприятные исходы с течением времени [56, 57].

Рекомендации

- Наблюдение в динамике при ожирении должно проводиться в обязательном порядке, поскольку это состояние считается основным проявлением и фактором риска НАЖБП, обусловленной ИР, и приводит к повышению риска тяжелого заболевания (**A1**).
- У большинства больных НАЖБП с нормальной массой тела отмечается ИР и нарушение распределения жира, даже несмотря на меньшую выраженность метаболических расстройств, чем у больных с избыточной массой тела и НАЖБП. Такие больные нуждаются в наблюдении в связи с возможным прогрессированием заболевания (**B2**).

Сахарный диабет

Пациенты с СД2 резистентны к инсулину, зачастую страдают ожирением, имеют дислипотемию, повышенный уровень печеночных ферментов [58] и склонны к накоплению жира в печени независимо от ИМТ [59, 60]. Распространенность НАЖБП также повышена среди лиц с риском развития СД2, который характеризуется уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4 % (38,8–46,4 ммоль/моль), повышением уровня глюкозы натощак (100–125 мг/дл [5,55–6,94 ммоль/л]) и/или нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза 140–199 мг/дл [7,77–11,04 ммоль/л] через 2 ч после стандартного перорального глюкозотолерантного теста [ПГТТ] с 75 г глюкозы). Риск и наличие СД2 тесно связаны с тяжестью НАЖБП, ее прогрессированием до НАСГ, развитием тяжелого фиброза и ГЦР [4, 61] независимо от уровня печеночных ферментов [6]. И наоборот, выявление НАЖБП при УЗИ коррелирует с 2–5-кратным повышением риска СД2 после поправок на некоторые метаболические факторы и особенности образа жизни [62]. В связи с этим у лиц с повышенным риском сахарного диабета должен проводиться стандартизованный ПГТТ с 75 г глюкозы [63, 64].

Инсулинотерапия вызывает повышение содержания жира в организме, но, по-видимому, не приводит к увеличению или уменьшению тяжести НАЖБП при сахарном диабете [65, 66]. Тогда как однократное введение инсулина обуславливает дозозависимое увеличение содержания жира в печени при СД2 [67], длительное его применение способствует снижению ИР жировой ткани и, следовательно, уменьшению притока незатерифицированных жирных кислот и содержания жира в печени.

Рекомендации

- У пациентов с НАЖБП обязателен скрининг на СД2 с определением уровня глюкозы натощак, произвольного уровня глюкозы или HbA1c (**A1**) и, если возможно, с помощью стандартизованного ПГТТ с 75 г глюкозы в группах высокого риска (**B1**).
- Больных СД2 необходимо обследовать на НАЖБП независимо от уровня печеночных ферментов, поскольку для пациентов с СД2 характерен высокий риск прогрессирования заболевания (**A2**).

Диагностический алгоритм и наблюдение

Случайное обнаружение стеатоза должно стать поводом для всестороннего изучения семейного и персонального анамнеза для выявления НАЖБП-ассоциированных заболеваний и исключения вторичных причин стеатоза. Изучение метаболических факторов должно включать тщательное исследование всех компонентов МС [63]. Точно так же при наличии ожирения и СД2 или случайном выявлении повышенного уровня печеночных ферментов у пациента с метаболическими факторами риска необходимо проведение неинвазивного скрининга на стеатоз, НАСГ и фиброз (табл. 3).

Суррогатные маркеры фиброза (NFS, FIB-4, ELF или FibroTest) должны рассчитываться для каждого пациента с НАЖБП с целью исключить выраженный фиброз ($\geq F2$). Если выраженный фиброз исключить нельзя, то пациенты должны направляться в гепатологическую клинику для проведения ультразвуковой эластографии. При подтверждении выраженного фиброза окончательный

Таблица 3. Протокол комплексного обследования при подозрении на НАЖБП

Уровень	Показатель
Перво-начальный	1. Потребление алкоголя: < 20 г в сутки (женщины), < 30 г в сутки (мужчины)
	2. Сахарный диабет, артериальная гипертензия или ССЗ в личном или семейном анамнезе
	3. ИМТ, окружность талии, изменение массы тела
	4. Гепатит В или С
	5. Прием препаратов, связанных с развитием стеатоза, в анамнезе
	6. Печеночные ферменты (АсАТ, АлАТ, ГГТ)
	7. Уровень глюкозы натощак, HbA1c, ПГТТ (уровень инсулина натощак [НОМА-IR])
	8. Клинический анализ крови
	9. Общий холестерин, ЛПВП, триглицериды, мочевая кислота в сыворотке
	10. УЗИ (при подозрении на НАЖБП в связи с повышением уровня печеночных ферментов)
Расширенный ^a	1. Насыщение ферритина и трансферрина
	2. Тесты на целиакию, заболевания щитовидной железы, синдром поликистоза яичников
	3. Тесты на редкие заболевания (болезнь Вильсона, аутоиммунные заболевания, дефицит α 1-антитрипсина)

^a В соответствии с установленной ранее вероятностью или результатами клинического обследования.

диагноз устанавливается по результатам биопсии печени (рис. 1). Все больные с сахарным диабетом или риском его развития должны направляться к специалисту по сахарному диабету для назначения оптимального лечения. Пациенты с повышенным риском диабета должны быть включены в структурированную программу модификации образа жизни. Наличие ожирения должно стать поводом для их включения в структурированную программу снижения массы тела и направления к специалисту, занимающемуся проблемами ожирения. И наконец, у всех этих пациентов должно быть выполнено комплексное обследование для выявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Оптимальный порядок наблюдения за пациентами с НАЖБП до сих пор не определен. Риск прогрессирования как заболевания печени, так и лежащих в его основе метаболических состояний, так же как и стоимость медицинского обслуживания и нагрузка на систему здравоохранения,

требуют подробного изучения. Мониторинг должен включать стандартное биохимическое исследование крови, оценку сопутствующих заболеваний и неинвазивный мониторинг фиброза. Пациенты с НАЖДП без ухудшения метаболических факторов риска должны проходить регулярное обследование с интервалом 2–3 года. Больные с НАСГ и/или фиброзом печени должны обследоваться ежегодно, а пациенты с НАСГ и циррозом печени — каждые 6 мес. По показаниям в каждом индивидуальном случае повторная биопсия должна быть выполнена через 5 лет.

Естественное течение заболевания и осложнения

Прогрессирование заболевания

В целом НАЖБП является медленно прогрессирующим заболеванием как у взрослых, так и у детей, однако в 20 % случаев отмечается быстрое прогрессирование фиброза печени [68]. Скорость прогрессирования фиброза печени соответствует 1 стадии каждые 14 лет при НАЖДП и каждые 7 лет при НАСГ и удваивается при наличии артериальной гипертензии [68]. НАСГ связан с повышением стандартизованного коэффициента смертности по сравнению с общей популяцией [69], и заболевания печени являются 3-й по частоте причиной смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. НАЖБП, выявленная с помощью УЗИ, не связана с повышением смертности [70], предположительно из-за того, что изолированный стеатоз редко прогрессирует до НАСГ или фиброза [49, 50].

Рекомендации

- За пациентами с НАСГ и фиброзом на фоне артериальной гипертензии должно быть установлено более тщательное наблюдение в связи с повышенным риском прогрессирования заболевания (**B1**).

НАЖБП в детском возрасте вызывает особое беспокойство в связи с возможностью развития тяжелых осложнений со стороны печени в более поздние периоды жизни [8]. НАСГ-ассоциированный цирроз печени был описан уже в 8-летнем возрасте [71].

Сердечно-сосудистые заболевания

У больных НАЖБП повышена распространенность и заболеваемость ССЗ, что обусловлено компонентами МС [72, 73] (см. дополнительную табл. 4). Больные НАЖБП умирают от ССЗ чаще, чем от заболеваний печени [73]. В большинстве исследований биохимические маркеры атеросклероза (низкий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень триглицеридов) или воспаления (уровень высокочувствительного С-реактивного белка) и повышение уровней прокоагулянтных и протромботических факторов при НАЖБП встречаются чаще, чем у лиц без стеатоза [73]. Предатерогенные нарушения, такие как



Рис. 1. Диагностический алгоритм для обследования и мониторинга тяжести заболевания при наличии метаболических факторов риска и подозрении на НАЖБП. ¹ Биомаркеры стеатоза: FLI, SteatoTest, шкала НАЖБП (см. таблицы). ² Биохимические показатели функции печени: АлАТ, АсАТ, ГГТ. ³ Любое повышение уровня АлАТ, АсАТ, ГГТ. ⁴ Сывороточные маркеры фиброза: шкала фиброза при НАЖБП, FIB-4, коммерческие тесты (FibroTest, FibroMeter, ELF). ⁵ Низкий риск: показатели отсутствия фиброза или фиброза легкой степени; средний/высокий риск: показатели выраженного фиброза или цирроза печени (см. таблицы).

увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, кальцификация коронарных артерий, брюшной аорты и аортального клапана, дисфункция эндотелия и функциональная резистентность стенки артерий, встречаются чаще при НАЖБП и в некоторых исследованиях коррелируют с гистологической тяжестью заболевания. Обнаружены также и другие нарушения, такие как патологические результаты ЭхоКГ и ЭКГ и изменение энергетического обмена в сердце [74]. Эти нарушения, как правило, не зависят от традиционных факторов риска, длительности сахарного диабета, контроля гликемии, лекарственной терапии и компонентов МС. В общей популяции стеатоз, выявленный с помощью УЗИ, и его суррогатные маркеры (например, FLI) коррелируют с повышенным риском смерти от ССЗ при длительном наблюдении [75] и этот риск еще больше увеличивается при наличии НАСГ или тяжелого фиброза [73].

Единое мнение заключается в том, что пациентов с НАЖБП следует обследовать на ССЗ независимо от наличия традиционных факторов риска. И наоборот, скрининг на НАЖБП должен быть выполнен у пациентов с высоким риском ССЗ. Проспективно была установлена связь между уровнем γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и заболеваемостью ССЗ, хотя она не является достаточной для внесения соответствующих изменений в протокол наблюдения в динамике. Необходимо отметить, что ССЗ и метаболические факторы риска также описываются и у подростков и детей с НАЖБП [76].

Рекомендации

- Сердечно-сосудистые осложнения зачастую определяют исходы НАЖБП, поэтому исследование состояния сердечно-сосудистой системы (как минимум, подробная оценка факторов риска) считается обязательным у всех пациентов с НАЖБП (**A1**).

Гепатоцеллюлярный рак

В крупномасштабных эпидемиологических исследованиях неоднократно обнаруживалась связь ожирения и СД2 с риском ГЦР, а возникновение ГЦР также описывалось при НАЖБП и криптогенном циррозе печени. Кумулятивная частота развития НАЖБП-ассоциированного ГЦР (в 10 раз выше при наличии СД2) варьирует, в зависимости от исследуемой популяции (популяционные исследования естественного течения заболевания vs клинические когорты пациентов с фиброзом либо без фиброза или цирроза печени) от 7,6 % через 5 лет у лиц с тяжелым фиброзом до 0,25 % в более крупных сериях случаев, наблюдавшихся в течение 5,6 года [77].

На момент диагностики ГЦР возраст у пациентов с НАЖБП превышает возраст больных без НАЖБП, у пациентов с НАЖБП имеется больше сопутствующих заболеваний, но при этом отмечается меньшая частота наличия цирроза печени (только в $\frac{2}{3}$ случаев) (см. дополнительную табл. 5). НАЖБП-ассоциированный ГЦР, однако, может быть выявлен в более поздних стадиях из-за менее

систематического наблюдения, и поэтому больные могут получить менее интенсивную терапию. Противоречивые данные приводятся в отношении выживаемости. В настоящее время НАЖБП является вторым ведущим показанием для проведения ГЦР-ассоциированной трансплантации печени в США [78].

Большое число случаев НАЖБП с риском развития ГЦР делает систематическое наблюдение трудноосуществимым. Полиморфизм rs738409 C>G гена *PNPLA3* связан с повышенным риском ГЦР, что может использоваться для стратификации рисков в процессе наблюдения за пациентами с НАЖБП, однако на сегодня пока не считается экономически эффективным (см. дополнительную табл. 1).

Рекомендации

- Несмотря на то что НАЖБП считается фактором риска ГЦР, который может развиваться в предцирротическую стадию, и этот риск дополнительно усиливается при наличии полиморфизма rs738409 C>G гена *PNPLA3*, рекомендации относительно мониторинга и его экономической эффективности на сегодня отсутствуют (**B1**).

Другие внепеченочные расстройства

Хроническая болезнь почек обнаруживается у 20–50 % пациентов с НАЖБП, особенно при НАСГ, подтвержденном с помощью биопсии [79]. Для пациентов с НАЖБП, выявленной при УЗИ, характерно 1,5–2-кратное повышение риска хронической болезни почек при наличии сахарного диабета 1-го типа [80].

Наличие НАЖБП также коррелирует с колоректальным раком [81], нарушением метаболизма костной ткани (дефицитом витамина D, остеопорозом) [62, 82] и редкими метаболическими заболеваниями (липидистрофиями, болезнями накопления гликогена).

Лечение

Обоснование. Успешное лечение НАСГ должно привести к улучшению исходов, т. е. к снижению НАСГ-ассоциированной смертности и замедлению прогрессирования до цирроза или ГЦР. Разрешение гистологических образований, определяющих наличие НАСГ, принято в настоящее время в качестве суррогатного показателя эффективности лечения, в частности, в клинических исследованиях. На сегодня имеются результаты лишь нескольких тщательно разработанных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых основными исходами были уменьшение/регрессия печеночного некроза и воспаления и/или фиброза [83–105] (табл. 4).

Диета и изменение образа жизни

Обоснование. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между нездоровым образом

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования с гистологическими исходами при НАЖБП

Автор, год	Лечение	Длительность	Значимые результаты	Комментарий
Lindor, 2004 [83]	УДХК 13–15 мг/кг: 70; ПЛ: 74	2 года	Изменения в выраженности стеатоза, воспаления или фиброза не различались между группами	Биопсии в динамике: УДХК: 50; ПЛ: 57. Отсутствие различий между группами в выраженности побочных эффектов
Bugianesi, 2005 [84]	МЕТ 2 г: 55; витамин Е: 28; диета: 27	12 мес.	Уменьшение стеатоза, фиброза и воспаления в группе МЕТ при наблюдении в динамике	Витамин Е и диета были объединены в качестве контрольной группы при наблюдении в динамике. Биопсия была выполнена только у пациентов, не достигших ответа на лечение МЕТ
Belfort, 2006 [85]	ПИО 45 мг: 29; консультирование по здоровому образу жизни: 25	6 мес.	Улучшение биохимических и гистологических показателей (включая фиброз)	4 пациента в группе ПИО и 3 пациента в группе консультирования были из-под наблюдения
Zelber-Sagi, 2006 [86]	ОРЛ 120 мг × 3: 21; ПЛ: 23 (40 биопсий)	6 мес.	Более выраженное снижение массы тела и уменьшение стеатоза в группе ОРЛ. Отсутствие влияния на фиброз	Только 11 пациентам в каждой группе была выполнена повторная биопсия в динамике
Dufour, 2006 [87]	УДХК 12–15 мг + витамин Е 400 МЕ: 15; УДХК + ПЛ: 18; ПЛ + ПЛ: 15	2 года	Улучшение составного гистологического индекса на фоне комбинированной терапии. Отсутствие влияния на фиброз	Только 32 пациентам была выполнена биопсия по окончании лечения
Ratzu, 2008 [88] Исследование FLIRT	РСГ 8 мг: 32; ПЛ: 31	12 мес.	Уменьшение стеатоза, отсутствие влияния на фиброз, некроз и воспаление	10 пациентов были из-под наблюдения (РСГ: 7; ПЛ: 3). Побочным эффектом лечения было увеличение массы тела
Aithal, 2008 [89]	ПИО 30 мг: 37; ПЛ: 37	12 мес.	Уменьшение гистологических проявлений (повреждения печени и фиброза)	13 пациентов прекратили участие в исследовании; различные показатели набора массы тела, 3 кг на фоне ПИО
Haukeland, 2009 [90]	МЕТ 2,5–3 г: 24; контроль: 24	6 мес.	Отсутствие различий в выраженности стеатоза по данным КТ, а также в биохимических и гистологических показателях	Анализ по протоколу; 4 пациента были из группы МЕТ
Harrison, 2009 [91]	Витамин Е 800 МЕ + ОРЛ 120 мг × 3: 25; витамин Е: 25	36 нед.	Аналогичное уменьшение выраженности стеатоза, воспаления и снижение оценок активности	Только у 41 пациента проведена биопсия в период наблюдения. Снижение массы тела ≥ 9 % было связано с гистологическим улучшением независимо от применяемой терапии
Shields, 2009 [92]	МЕТ 0,5–1 г: 9; психотерапия: 10; КПТ: 21; контроль: 10	12 мес.	Отсутствие различий в биохимических и гистологических показателях	Анализ по протоколу, 3 пациента были из группы психотерапии
Promrat, 2010 [93]	КПТ: 21; контроль: 10	48 нед.	Снижение содержания жира и оценки по шкале NAS	Целью КПТ было снижение массы тела на 7–10 %. Результаты зависели от снижения массы тела
Ratzu, 2010 [94] Исследование FLIRT 2	РСГ: 53 (РСГ-РСГ: 25; ПЛ-РСГ: 28)	24 мес.	Отсутствие дополнительных гистологических улучшений после 1 года	Продолженное исследование [88]. Только 40 пациентов наблюдались в динамике (РСГ-РСГ: 18; ПЛ-РСГ: 22)
Sanyal, 2010 [95] Исследование PIVENS	НАСГ (отсутствие СД2); ПИО 30 мг: 87; витамин Е: 84; ПЛ: 83	96 нед.	Витамин Е был более эффективен, чем ПЛ, но менее эффективен, чем ПИО. Оба препарата лучше, чем ПЛ, воздействовали на стеатоз и лобулярное воспаление, но не влияли на фиброз	На фоне ПИО не удалось достичь основного оцениваемого показателя. На фоне витамина Е произошло более выраженное снижение оценки НАСГ, чем на фоне ПЛ. Побочным эффектом применения ПИО был набор массы тела
Leuschner, 2010 [96]	УДХК 23–28 мг/кг: 95; ПЛ: 91	18 мес.	УДХК оказывала более выраженное влияние, чем плацебо, только на лобулярное воспаление	Оценка по шкале NAS была выполнена только у 69 (УДХК) и 68 (ПЛ) пациентов
Zein, 2011 [97]	ПТФ 400 мг × 3: 26; ПЛ: 29	12 мес.	На фоне ПТФ произошло более выраженное снижение оценки по шкале NAS, чем на фоне ПЛ. Уменьшение выраженности фиброза (статистически незначимое) в группе ПТФ	Из обеих групп было по 3 пациента; отсутствие различий в дополнительных оцениваемых показателях (печеночные ферменты, апоптоз, цитокины)
Lavine, 2011 [98] Исследование TONIC	Педиатрическое исследование; витамин Е 800 МЕ: 57; МЕТ 1 г: 57; ПЛ: 58	96 нед.	Оценка по шкале NAS уменьшилась во всех группах. По сравнению с ПЛ в группах витамина Е и МЕТ не обнаружено преимуществ в отношении уровня аминотрансфераз	Гистологические изменения были только дополнительным оцениваемым показателем
Neuschwander-Tetri, 2015 [99] Исследование FLINT	ОХК 25 мг: 141; ПЛ: 142 Исследование было прекращено досрочно в связи с доказательством эффективности (ОХК: 102; ПЛ: 98)	72 нед.	Досрочное прекращение исследования в связи с доказательством эффективности: улучшение гистологической картины (уменьшение стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии, фиброза) у 45 % больных на фоне ОХК и у 21 % — на фоне ПЛ	Повышение уровня холестерина ЛПНП и появление зуда у 23 % пациентов, получавших ОХК (в ряде случаев зуд был интенсивным, распространенным и/или мешал ежедневной деятельности)

Таблица 4. Окончание

Автор, год	Лечение	Длительность	Значимые результаты	Комментарий
Valenti, 2014 [100]	НАСГ с высоким уровнем ферритина или железа. Флеботомия + изменение образа жизни: 21; изменение образа жизни: 17	2 года	Существенное снижение оценки по шкале активности НАЖБП (основной оцениваемый показатель). Гистологические изменения были дополнительным оцениваемым показателем	Только 19 пациентам была выполнена биопсия в динамике
Takeshita, 2014 [101]	ЭЗЕ 10 мг в сутки: 17; ПЛ: 15	6 мес.	Досрочное завершение исследования из-за развития нежелательных явлений на фоне лечения ЭЗЕ (повышение уровня HbA1c). Умеренное снижение стадии НАЖБП и уменьшение выраженности баллонной дистрофии	Только у 16 пациентов в группе ЭЗЕ и у 12 — в группе ПЛ было выполнено гистологическое исследование в динамике (дополнительный оцениваемый показатель). Липидный профиль и экспрессия генов свидетельствуют о нарушении окисления длинноцепочечных жирных кислот
Sanyal, 2014 [102]	ЭПК 1,8 г: 82; ЭПК 2,7 г: 86; ПЛ: 75	12 мес.	В указанных группах 40, 37 и 35,9 % пациентов соответственно достигли основного оцениваемого показателя (оценка по шкале активности НАЖБП ≤ 3 , отсутствие усиления фиброза)	Отсутствие значительного влияния на печеночные ферменты, резистентность к инсулину, адипонектин, СК-18, высокочувствительный С-реактивный белок или гиалуроновую кислоту
Loomba, 2015 [103] Исследование MOZART	ЭЗЕ 10 мг: 25; ПЛ: 25	24 нед.	ЭЗЕ не оказывал более выраженного влияния на содержание жира в печени по сравнению с ПЛ (основной показатель, оцениваемый по результатам MPT)	Отсутствие разницы в гистологических изменениях или жесткости печени по данным MPT (дополнительные оцениваемые показатели)
Argo, 2015 [104]	ПНЖК 3 г: 17; ПЛ: 17	1 год	ПНЖК не оказывали более выраженного влияния на оценку по шкале NAS по сравнению с ПЛ (оценивалось снижение на ≥ 2 баллов без прогрессирования фиброза)	ПНЖК вызвали уменьшение содержания жира в печени по оценкам с помощью множества методов независимо от снижения массы тела
Armstrong, 2015 [105] Программа LEAN	ЛИРА 1,8 мг: 26; ПЛ: 26	48 нед. (продолжено до 72 нед.)	На фоне применения ЛИРА статистически значимо более частое разрешение НАСГ (39 vs 9 % в группе ПЛ)	Разрешение НАСГ, отсутствие усиления фиброза в качестве основного оцениваемого показателя (биопсии в динамике выполнены у 23 + 22 пациентов)

ЛИРА — лираглутид; КПТ — когнитивно-поведенческая терапия; МЕТ — метформин; ОРЛ — орлистат; ОХК — обетихоловая кислота; ПЛ — плацебо; ПИО — пиоглитазон; ПТФ — пентоксифиллин; РСГ — росиглитазон; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; ЭЗЕ — эзетимиб; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.

жизни и наличием НАЖБП [106], что делает изменение образа жизни обязательным у всех пациентов (табл. 5). Интересно отметить, что ежедневного употребления алкоголя до 30 г в сутки у мужчин и до 20 г в сутки у женщин недостаточно для развития алкогольного стеатоза. Более того, употребление алкоголя в таких количествах может оказывать даже защитное действие по сравнению с полным отказом от спиртного.

Относительно небольшое снижение массы тела приводит к сокращению содержания жира в печени и уменьшению ее ИР [119]. В пилотном РКИ, в котором проводилась когнитивно-поведенческая терапия, вмешательства, направленные на изменение образа жизни, привели к более выраженному снижению массы тела, более частому разрешению НАСГ и погранично более выраженному ($p = 0,05$) уменьшению оценки по шкале NAS [93]. В апостериорном анализе снижение массы тела на 7 % и более было связано с гистологическим улучшением. В неконтролируемом 12-месячном исследовании, в котором была проведена 261 парная биопсия, умеренное снижение массы тела на фоне изменения образа жизни коррелировало с регрессией НАСГ (25 % всех случаев) без увеличения выраженности фиброза [120].

Предпочтителен комплексный подход, сочетающий диету и повышение аэробной нагрузки с применением силовых упражнений [121] на индивидуальной основе. Данные относительно долгосрочного влияния такого подхода на естественное течение НАЖБП пока отсутствуют.

Рекомендации

- При НАЖБП рекомендованы структурированные программы, направленные на изменение образа жизни в сторону здорового питания и формирования привычки заниматься физическими упражнениями **(C2)**.
- Пациентам без НАСГ или фиброза печени проводится только консультирование по здоровому питанию и физической активности и не рекомендуется применение фармакотерапии.
- У больных НАЖБП с избыточной массой тела или ожирением целью большинства вмешательств, направленных на изменение образа жизни, является уменьшение массы тела на 7–10 %, что приводит к снижению уровня печеночных ферментов и улучшению гистологической картины **(B1)**.

Таблица 5. Элементы комплексного подхода к изменению образа жизни при лечении НАЖБП

Область	Предполагаемое вмешательство	Данные литературы, подтверждающие целесообразность вмешательства
Снижение калорийности питания	Дефицит 500–1000 ккал для снижения массы тела на 500–1000 г в неделю Цель: общее снижение массы тела на 7–10 % Долгосрочный функциональный подход в комбинации с физической нагрузкой в соответствии с принципами когнитивно-поведенческой терапии	Ограничение калорийности питания приводит к снижению массы тела и сокращению содержания жира в печени независимо от состава макрокомпонентов диеты [107] Интенсивные вмешательства, направленные на изменение образа жизни, в течение 12 мес. со средним снижением массы тела 8 % приводят к значительному сокращению стеатоза в печени [108] Содержание жира в печени увеличивается параллельно с увеличением общего содержания жира в организме, однако большинство положительных метаболических эффектов сохраняется и замедляется прогрессирование до СД2 [109]
Состав макрокомпонентов диеты	Потребление жиров от низкого до умеренного и потребление углеводов от умеренного до высокого. Кетогенные диеты с низким содержанием углеводов или диеты с высоким содержанием белков	Обнаружено, что приверженность к средиземноморской диете приводит к снижению содержания жира в печени по данным ¹ H-MPC по сравнению с диетами с низким содержанием жира/высоким содержанием углеводов при перекрестном сравнении [110, 111]
Потребление фруктозы	Исключение продуктов и напитков, содержащих фруктозу	В общей популяции была обнаружена связь между потреблением фруктозы и развитием НАЖБП [9]
Потребление алкоголя	Строгое потребление алкоголя ниже установленного порога (30 г в сутки для мужчин и 20 г в сутки для женщин)	В эпидемиологических исследованиях умеренное потребление алкоголя (а именно, вина) ниже установленного порога коррелировало с уменьшением распространенности НАЖБП, НАСГ и даже меньшей выраженностью фиброза по данным биопсии [112–114]. Полный отказ от алкоголя считается обязательным при НАСГ-ассоциированном циррозе для сокращения риска ГЦР [115]
Потребление кофе	Отсутствие ограничений в связи с заболеванием печени	Защитная роль при НАЖБП, как и при болезнях печени другой этиологии, уменьшение гистологической тяжести и благоприятное влияние на исходы со стороны печени [116]
Физическая нагрузка	Предпочтение отдается физической нагрузке умеренной интенсивности общей продолжительностью 150–200 мин в неделю, 3–5 сеансов (быстрая ходьба, занятия на велотренажере). Силовая нагрузка тоже эффективна и способствует укреплению скелетно-мышечной системы, оказывая положительное влияние на метаболические факторы риска. Вялость и сонливость в дневное время снижают приверженность к физическим упражнениям	Физическая нагрузка вызывает дозозависимый эффект; интенсивная нагрузка (бег) оказывает более благоприятное воздействие, чем умеренная нагрузка (быстрая ходьба), в т. ч. на НАСГ и фиброз [110, 117, 118]. Любая физическая активность или ее повышение по сравнению с прежним уровнем более эффективны, чем полное отсутствие физической нагрузки

- Рекомендации по диете должны включать ограничение калорийности питания и исключение стимулирующих развитие НАЖБП компонентов (пищевых продуктов, подвергшихся технологической обработке, продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы). Состав макрокомпонентов питания должен быть скорректирован в соответствии со средиземноморской диетой (**B1**).
- Как аэробные, так и силовые упражнения способствуют сокращению жира в печени. Выбор физической нагрузки должен быть основан на предпочтениях пациента и рассчитан на длительное время (**B2**).

Медикаментозная терапия

Обоснование. Медикаментозная терапия должна назначаться при прогрессирующем НАСГ (мостовидный фиброз или цирроз), а также при ранних стадиях НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст > 50 лет; наличие сахарного диабета, МС, повышение уровня АлАТ [122]) или при активном НАСГ с высокой

активностью воспаления и некроза [123]. Какие-либо препараты для лечения НАСГ в исследованиях III фазы в последние годы не изучались и не одобрены для клинического использования. В связи с этим строгие рекомендации относительно специфической терапии отсутствуют и любое медикаментозное лечение будет считаться лечением по незарегистрированным показаниям (обзоры [124–126]; см. табл. 4). Необходимыми условиями для проведения медикаментозной терапии являются безопасность и хорошая переносимость в связи с наличием НАСГ-ассоциированных сопутствующих заболеваний и возможного развития лекарственных взаимодействий.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину

В настоящее время накоплено недостаточно данных относительно гистологической эффективности метформина при НАСГ [84, 90, 92]. Метформин оказывает слабое влияние на содержание жира в печени из-за его неспособности восстановить уровень адипонектина в сыворотке в короткие сроки [127]. Некоторые доклинические данные указывают на антионкогенную активность метформина в отношении рака печени [128], хотя свидетельства сокра-

щения частоты ГЦР ограничены результатами ретроспективных исследований [129], что недостаточно для формулировки научно обоснованных рекомендаций.

Тиазолидиндионы представляют собой агонисты рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- γ). В исследовании PIVENS сравнивалась эффективность низких доз пиоглитазона, витамина Е и плацебо при применении в течение 2 лет у пациентов без сахарного диабета. На фоне применения пиоглитазона произошло улучшение всех гистологических признаков (за исключением фиброза) и разрешение НАСГ достигалось чаще, чем на фоне плацебо [95]. Гистологический эффект сопровождался снижением уровня АЛАТ и частичной коррекцией ИР. Аналогичные результаты были описаны в 2 РКИ меньшего размера с менее длительным периодом [85, 89]. Продолжительная терапия розиглитазоном вплоть до 2 лет не привела к дополнительному гистологическому улучшению [88, 94]. Вызывают беспокойство побочные эффекты глитазонов: увеличение массы тела, переломы костей у женщин и (редко) развитие хронической сердечной недостаточности. Несмотря на недостатки, связанные с безопасностью и переносимостью, пиоглитазон может использоваться у отдельных пациентов с НАСГ, особенно при наличии СД2, при котором данный препарат был зарегистрирован для применения.

Инкретиномиметики, влияющие на взаимодействие глюкозы и инсулина, показали благоприятные результаты в предмаркетинговых исследованиях, посвященных изучению печеночных ферментов [130]. В небольшом пилотном исследовании с ежедневным введением лираглутида была достигнута ремиссия НАСГ без усиления фиброза [105].

Антиоксиданты, цитопротекторы и гипOLIПИДЕМИЧЕСКИЕ средства

В исследовании PIVENS применение витамина Е (800 МЕ в сутки) привело к уменьшению выраженности стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и к разрешению НАСГ у 36 % пациентов (21 % в группе плацебо) [95]. Снижение уровня АЛАТ коррелировало с гистологическим улучшением, а у пациентов, не достигших гистологического ответа, уровень АЛАТ не снизился [131]. В исследовании TONIC, проведенном у детей [98], применение витамина Е не вызвало снижения уровня аминотрансфераз, уменьшения выраженности стеатоза и воспаления, однако привело к сокращению баллонной дистрофии. Частота излечения НАСГ на фоне применения витамина Е вдвое превышала таковую на фоне плацебо. Эти данные противоречат результатам предыдущих исследований, которые по большей части были отрицательными как у детей, так и у взрослых. Существуют опасения по поводу длительного применения витамина Е, главным образом, в отношении повышения общей смертности [132], увеличения частоты геморрагических инсультов [133], а также рака простаты у мужчин старше 50 лет [134]. Витамин Е может использоваться у пациентов с НАСГ без сахарного диабета и цирроза печени, однако требуются дальнейшие исследования, чтобы сформулировать четкие рекомендации по его назначению.

В нескольких РКИ изучалось применение урсодезоксихолевой кислоты в разных дозах вплоть до 2 лет, однако

были обнаружены лишь некоторые биохимические, но не гистологические улучшения [83, 87, 96].

Применение синтетического агониста фарнезоидного Х-рецептора, обетихоловой кислоты, сопровождалось уменьшением ИР при СД2 [135]. В исследовании IIb фазы FLINT применение обетихоловой кислоты в течение 72 нед. у пациентов с НАСГ без цирроза печени привело к уменьшению выраженности всех гистологических образований НАСГ и фиброза [99]. Основные проблемы, связанные с безопасностью и переносимостью лечения, касались повышения уровня холестерина ЛПНП и появления зуда.

Предварительные данные, полученные в небольших неконтролируемых исследованиях, свидетельствуют о том, что *n-3* полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) способствуют снижению содержания жира в печени [136], однако в 2 исследованиях, в которых изучалось влияние ПНЖК на гистологические исходы, были получены отрицательные результаты [102, 104]. Имеющиеся данные относительно эффектов пентоксифиллина и орлистата ограничены и противоречивы [86, 91, 97]. Кроме того, скудные данные получены также относительно эффективности гипOLIПИДЕМИЧЕСКИХ средств; в проведенных недавно исследованиях по применению эзетимиба показаны отрицательные результаты [101, 103], тогда как применение статинов подробно не изучалось. Их использование при НАЖБП представляется безопасным, при этом отсутствует повышение риска гепатотоксических эффектов и возможно даже существенное снижение уровня аминотрансфераз [137].

В настоящее время в поздних фазах РКИ изучается применение при НАСГ новых многообещающих препаратов с противовоспалительными, антифибротическими свойствами и способностью повышать чувствительность к инсулину (двойных агонистов PPAR α/δ , двойных антагонистов хемокиновых рецепторов CCR2/CCR5 и конъюгатов жирных кислот/желчных кислот).

Рекомендации

- Фармакотерапия показана пациентам с НАСГ, особенно при наличии выраженного фиброза (в стадии F2 или выше). Пациенты с менее тяжелым заболеванием, но имеющие высокий риск прогрессирования (т. е. с сахарным диабетом, МС, длительным повышением уровня АЛАТ, выраженным воспалением) также могут считаться кандидатами для проведения фармакотерапии с целью профилактики прогрессирования заболевания (**B1**).
- При НАСГ можно назначать пиоглитазон (наиболее убедительные данные относительно эффективности, но официально препарат одобрен только для применения при СД2), витамин Е (более благоприятный профиль безопасности и переносимости при краткосрочном применении) или их сочетание (**B2**).
- Оптимальная продолжительность терапии неизвестна. У пациентов с исходным повышением уровня АЛАТ лечение должно быть прекращено при отсутствии снижения уровня аминотрансфераз через 6 мес. Для больных с нормальным исходным уровнем АЛАТ четких рекомендаций сформулировать невозможно (**C2**).

- Статины можно применять для снижения уровня холестерина ЛПНП и профилактики сердечно-сосудистого риска без какого-либо положительного или отрицательного влияния на состояние печени. Точно так же ПНЖК снижают уровень липидов как в плазме, так и в печени, однако данные относительно целесообразности их назначения при НАСГ отсутствуют (**B1**).

Снижение уровня железа

Накопление железа в печени связано с ИР, а выведение железа приводит к ее снижению [138]. Для НАЖБП характерен высокий уровень ферритина при разных уровнях насыщения трансферрина независимо от наличия генетических полиморфизмов, связанных с семейным гемохроматозом. У таких больных флеботомия, направленная на снижение уровня железа вплоть до развития его дефицита, приводит к снижению оценки по шкале NAS без усиления выраженности фиброза [100]. Однако для подтверждения этих эффектов требуется большее количество данных.

НАЖБП у детей

У детей диета и физическая нагрузка приводят к сокращению стеатоза, но не влияют на выраженность баллонной дистрофии, воспаления и фиброза [139]. Несмотря на то что на фоне ряда медикаментозных схем, включающих витамин E, метформин или пищевые добавки, такие как пробиотики или докозагексаеновая кислота, отмечалось благоприятное влияние на баллонную дистрофию, стеатоз и воспаление, фиброз оставался рефрактерным к лечению [140]; и в целом отдаленные исходы НАСГ у детей неблагоприятны [141].

Рекомендации

- Диета и физическая активность уменьшают выраженность стеатоза и воспаления в печени у детей с НАЖБП, однако благоприятного действия на фиброз продемонстрировано не было. Ни для одного из безопасных медикаментозных методов терапии не было обнаружено благоприятного влияния на фиброз у детей с НАЖБП (**B1**).

Бариатрическая (метаболическая) хирургия

У больных, у которых изменение образа жизни и фармакотерапия не дали улучшения, бариатрическая хирургия может быть методом выбора для снижения массы тела и сокращения метаболических осложнений с получением стабильных долгосрочных результатов [142]. Суррогатные маркеры свидетельствуют о положительном влиянии бариатрической хирургии на НАЖБП-ассоциированное повреждение печени, также имеются первоначальные данные об уменьшении воспаления и фиброза [143]. Результаты проведенного недавно когорт-

ного исследования с наблюдением в течение 1 года показали, что снижение массы тела после бариатрических операций привело к излечению НАСГ у 85 % пациентов и к уменьшению выраженности фиброза у 34 % больных [144], хотя при этом следует учитывать развитие пери- и послеоперационных осложнений. Сравнительных данных относительно влияния разных бариатрических процедур на содержание жира в печени пока не получено.

Рекомендации

- За счет уменьшения выраженности ожирения и сахарного диабета бариатрические (метаболические) операции приводят к сокращению содержания жира в печени и, по-видимому, к замедлению прогрессирования НАСГ. Проспективные данные свидетельствуют об уменьшении всех гистологических изменений при НАСГ, включая фиброз (**B1**).

Трансплантация печени

НАЖБП-ассоциированный цирроз входит в число трех основных показаний к трансплантации печени. Выживаемость в течение 3 и 5 лет у пациентов с НАЖБП примерно такая же, как у пациентов с другими заболеваниями. Для больных НАЖБП характерен повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и сепсиса, тогда как риск отторжения трансплантата низкий [145, 146]. Общая смертность коррелирует с показателем ИМТ и наличием сахарного диабета. При этом 50 % пациентов с ИМТ > 35 кг/м² умирают в течение первого года после трансплантации [147]. Недостаточность трансплантата (10 и 45 % через 10 и 20 лет соответственно [148]) у лиц с ожирением редко бывает связана с рецидивом цирроза при НАСГ (~ 2 %) [146].

Рекомендации

- Трансплантация печени является приемлемым методом лечения у пациентов с НАСГ в терминальной стадии. Выживаемость после трансплантации сопоставима с таковой при других показаниях, несмотря на более высокую смертность от сердечно-сосудистых осложнений. Больные НАСГ с печеночной недостаточностью и/или ГЦР являются кандидатами на проведение трансплантации печени (**A1**).

Конфликты интересов

Giulio Marchesini заявляет об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Christopher P. Day работал в качестве консультанта в компаниях Abbott Laboratories и Genfit и читал лекции в компании Abbott Laboratories.

Jean-Francois Dufour работал в качестве консультанта в компаниях Intercept и Genfit.

Ali Canbay заявляет об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Valerio Nobili заявляет об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Vlad Ratziu работал в качестве консультанта в компании Genfit, входил в состав экспертных советов в компаниях Gilead, Genfit, Roche и Galmed Pharmaceuticals.

Herbert Tilg заявляет об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Michael Roden получил поддержку на исследование и принимал участие в клинических исследованиях в компаниях Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma и Sanofi-Aventis (Германия). Он работал в качестве консультанта в компаниях GI Dynamics, Sanofi-Aventis (Германия) и Merck & Co. Inc. Он также читал лекции в компаниях Eli Lilly и Novo Nordisk.

Amalia Gastaldelli получила грант на исследование от компании Amylin-BMS-AstraZeneca и работала в качестве консультанта в компаниях Roche, Eli-Lilly и Sanofi-Aventis.

Hannele Yki-Jarvinen заявляет об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Fritz Schick заявляет об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Roberto работал в качестве консультанта и получил грант на исследование от компании Sanofi-Aventis. Кроме того, он читал лекции в компаниях Novo Nordisk, Sanofi-Aventis и AstraZeneca.

Gema Fruhbeck работает в компании Novo Nordisk Obesity Scientific Communication Global Advisory Board.

Lisbeth Mathus-Vliegen заявляет об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Благодарности

Мы выражаем благодарность рецензентам настоящих рекомендаций за их время и критические замечания: проф. Elisabetta Bugianesi (Department of Medical Sciences, University of Turin, Турин, Италия), проф. Helena Cortez-Pinto (Unidade de Nutricao e Metabolismo, Faculdade de Medicina de Lisboa, Лиссабон, Португалия) и д-ру Stephen Harrison (Brooke Army Medical Center, Сан-Антонио, США).

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье можно найти в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

Литература

- [1] Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [3] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:12–117.
- [4] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
- [5] Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012;91:319–327.
- [6] Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–798.
- [7] Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015;62:15–17.
- [8] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005–2023.
- [9] Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91–112.
- [10] Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416–423.
- [11] Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birendinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772–781.
- [12] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
- [13] Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1209–1217.
- [14] Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Piguat AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75–81.
- [15] Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.
- [16] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506–514.
- [17] Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartoli A, Del Menico B, Alterio A, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:1274–1280.
- [18] Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B, et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:632–636.
- [19] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906.
- [20] Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13.

- [21] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.
- [22] Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565–575.
- [23] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–820.
- [24] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554.
- [25] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD–Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009;49:809–820.
- [26] Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012;57:1312–1318.
- [27] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–750.
- [28] Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619–625.
- [29] Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114–1122.
- [30] Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzin V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1209–1222.
- [31] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007–1019.
- [32] European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [33] Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:167–174.
- [34] Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254–269.
- [35] Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:e2121–e2122.
- [36] Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455–460.
- [37] McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:652–658.
- [38] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–462.
- [39] Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
- [40] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–1871.
- [41] Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566–1573.
- [42] Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700–713.
- [43] Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol* 2013;58:1218–1229.
- [44] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544–1560.
- [45] Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C—natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:74–78.
- [46] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with nonalcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 2015;21:739–746.
- [47] Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–910.
- [48] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
- [49] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis–steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
- [50] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- [51] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52.
- [52] Frith J, Day CP, Robinson L, Elliott C, Jones DE, Newton JL. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2010;52:112–116.
- [53] Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;40:578–584.
- [54] Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Levy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol* 2012;56:225–233.
- [55] Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with in-

- creased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:286–294.
- [56] Chang Y, Ryu S, Suh BS, Yun KE, Kim CW, Cho SI. Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1187–1194.
- [57] Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Rodriguez A, Andrada P, Ramirez B, Ibanez P, et al. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care* 2014;37:2813–2821.
- [58] Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010;52:1156–1161.
- [59] Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133:496–506.
- [60] Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31:165–169.
- [61] Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943–951.
- [62] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174–1197.
- [63] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14–S80.
- [64] Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012;35:873–878.
- [65] Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen AM, Hakkarainen A, Yki-Jarvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292: E829–E835.
- [66] Llauro G, Sevastianova K, Sadevirta S, Hakkarainen A, Lundbom N, Orho-Melander M, et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:607–616.
- [67] Anderwald C, Bernroider E, Krssak M, Stingl H, Brehm A, Bischof MG, et al. Effects of insulin treatment in type 2 diabetic patients on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle. *Diabetes* 2002;51:3025–3032.
- [68] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654, e641–e649; quiz e639–e640.
- [69] Haflidottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
- [70] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.
- [71] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641–649.
- [72] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258–267.
- [73] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–1350.
- [74] Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190–1200.
- [75] Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011;54:145–152.
- [76] Pacifico L, Chiesa C, Anania C, De Merulis A, Osborn JF, Romaggioli S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014;20:9055–9071.
- [77] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–117.
- [78] Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188–2195.
- [79] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680.
- [80] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341–1348.
- [81] Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH, Kim DH, Cho GY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014;100:938–943.
- [82] Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2013;169:R27–R37.
- [83] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770–778.
- [84] Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082–1090.
- [85] Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297–2307.
- [86] Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639–644.
- [87] Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537–1543.
- [88] Ratzin V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100–110.
- [89] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176–1184.
- [90] Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjoro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853–860.

- [91] Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80–86.
- [92] Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:157–163.
- [93] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–129.
- [94] Ratzliff V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010;51:445–453.
- [95] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–1685.
- [96] Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472–479.
- [97] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610–1619.
- [98] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659–1668.
- [99] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–965.
- [100] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014;20:3002–3010.
- [101] Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014;57:878–890.
- [102] Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier MEPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147:e371.
- [103] Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015;61:1239–1250.
- [104] Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015;62:190–197.
- [105] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015, [ePub Nov 19].
- [106] Zelber-Sagi S, Ratzliff V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377–3389.
- [107] Boden G. High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology* 2009;136:1490–1492.
- [108] Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156–2163.
- [109] Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379:2243–2251.
- [110] Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255–266.
- [111] Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138–143.
- [112] Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* 2012;107:976–978.
- [113] Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:129–135.
- [114] Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384–391.
- [115] Ascha MS, Hanounieh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–1978.
- [116] Saab S, Mallam D, Cox 2nd GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;34:495–504.
- [117] Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157–166.
- [118] Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 2013;58:1287–1295.
- [119] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603–608.
- [120] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378, e5; quiz e14–e15.
- [121] Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:726–731.
- [122] Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132–138.
- [123] Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L, American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology* 2015;61:1392–1405.
- [124] Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – A

- case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:3–14.
- [125] Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, Marchesini G. The role of medications for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:73–89.
- [126] Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015;62:S65–S75.
- [127] Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169–2176.
- [128] Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddell W, Goloubeva OG, Wong KK, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:544–552.
- [129] Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2347–2353.
- [130] Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
- [131] Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:134–143.
- [132] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842–857.
- [133] Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.
- [134] Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549–1556.
- [135] Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marshall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:e571.
- [136] Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944–951.
- [137] Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705–712.
- [138] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1251–1258.
- [139] Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol* 2009;15:6017–6022.
- [140] Mitchel EB, Lavine JE. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1155–1170.
- [141] Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538–1544.
- [142] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002–2013.
- [143] Caiazzo R, Lassailly G, Leteurre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893–898, Discussion 898–899.
- [144] Caiazzo R, Lassailly G, Buob D, Pigeire M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:377–388.
- [145] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
- [146] Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:e391.
- [147] Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, Banysch M, Saner FH, Mathe Z, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107–113.
- [148] Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Degli Esposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol* 2012;56:840–847.