

ر.أ.د.ك. EASL – ر.أ.د.س. ESAD – ر.أ.د.س.م. EASO

إرشادات للممارسات السريرية لإدارة مرض الكبد الدهني غير الكحولي الرابطة الأوروبية لدراسة الكبد (ر.أ.د.ك. / EASL)، الرابطة الأوروبية لدراسة السكري (ر.أ.د.س. / EASD) و الرابطة الأوروبية لدراسة السمنة المفرطة (ر.أ.د.س.م. / EASO)

المقدمة

التوصية، و التي قابلة للتعديل حسب التعليمات المحلية و قدرات الفريق أو الاثنان معا (الجدول 1) [2]. بالتحديد، إن الكشف عن NAFLD في السكان المعرضين للخطر يجب أن يكون في إطار الموارد المتاحة مع مراعاة العبء على نظم الرعاية الصحية الوطنية و العلاج الفعال المحدود حاليا. تهدف الوثيقة إلى كلا الاستخدام العملي و تطوير البحث و معرفة NAFLD في الكبار، مع مرجع محدد لطبيب NAFLD في الأطفال عند الضرورة. الهدف الأخير هو لتحسين رعاية المرضى و أهمية زيادة الوعي عن NAFLD، و لمساعدة أصحاب المصلحة في عملية اتخاذ القرار من خلال توفير بيانات مبنية على الأدلة، و التي تراعي أيضا عبء التدبير العلاجي السريري لنظم الرعاية الصحية.

تقترح هذه الإرشادات للممارسات السريرية توصيات للتشخيص، العلاج و متابعة مرضى مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) و هو نتاج جهد مشترك بين الرابطة الأوروبية لدراسة الكبد (EASL)، الرابطة الأوروبية لدراسة السكري (EASD) و الرابطة الأوروبية لدراسة السمنة المفرطة (EASO). يحدثون بيان موقف بناء على مؤتمر EASL الخاص في 2009 [1].

تم تلقي البيانات من بحث بوب مد (PubMed) واسع النطاق في أبريل 2015. سيتم تقييم البيانات النهائية بناء على درجة الأدلة و قوة

التعريف

يتميز NAFLD بتراكم مفرط للدهون الكبدية، ترتبط بمقاومة الإنسولين (IR)، و تعرف بوجود تشحم في أكثر من 5% من خلايا الكبد بالنسبة لتحليل نسيجي أو بكتافة البروتونات في جزء من الدهون (توفر تقدير تقريبي لنسبة حجم المواد الدهنية في الكبد) أكثر من 5.6% تقدره بروتون الرنين المغناطيسي الطيفي (1HMRS) أو من خلال التصوير بالرنين المغناطيسي للكشف الكمي للدهون أو المياه (MRI). تشمل NAFLD حالتان مرضيتان متميزتان مع تكتهنات مختلفة: دهون الكبد غير الكحولية (NAFL) و التهاب دهن الكبد غير الكحولي (NASH)، و الأخير هذا يغطي مجموعة واسعة من أمراض خطيرة بما فيها التليف الكبدي و سرطان الكبد (HCC) (الجدول 2).

يتطلب تشخيص NAFLD استبعاد كلا الأسباب الثانوية و استهلاك أكثر من أو يساوي 30 غم من الكحول اليومي للرجال و أكثر أو يساوي 20 غم للنساء [1]. استهلاك الكحول فوق هذه الحدود تشير إلى مرض الكبد الكحولي. تعتمد العلاقة بين الكحول و أضرار الكبد على عدة عوامل مساعدة (نوع المشروبات الكحولية، أنماط الشرب، مدو التعرض، القابلية الفردية أو الوراثية)، تستدعي عتبات كمية على الأقل اعتباطي جزئيا. تحديدا، قد لا يزالون المرضى الذين يستهلكون كميات معتدلة من الكحول عرضة إلى NAFLD إذا لديهم عوامل الخطر الأيضية. ملاحظة، أن التأثير الكلي لعوامل الخطر الأيضية على وقوع التشحم تبدو أعلى من الكحول في هؤلاء المرضى [3]. يتطلب تشخيص NASH النهائي تشريح الكبد.

تم الاستلام في تاريخ 4 نوفمبر 2015. تم القبول في تاريخ 4 نوفمبر 2015

* المساهمون: منسق الرابطة الأوروبية لدراسة الكبد: جولي مارشيسيني : أعضاء الفريق: كريستوفر، جان فرانغويس نوفور، علي جانباي، فاليريو نوبيلي، فلاد راتزيو، هيريت ، منسق الجمعية الأوروبية لدراسة مرض السكري: مايكل رودن. أعضاء الفريق: أماليا كاستاديلي، هانيللي يكي، -يارفنين فريتر شيك ، منسق الرابطة الأوروبية لدراسة السمنة: روبرتو فينتور، أعضاء الفريق: جيما فروهبيك، بزييث ماثوس -فليجن.
* المراسلات: مكتب الرابطة الأوروبية لدراسة الكبد ، شارع 7 دويلين، 1203 CH جنيف، سويسرا. رقم الهاتف: 41+ 22 807 0360 رقم الفاكس: 41+ 22 328 0724
عنوان البريد الإلكتروني: easloffice@easloffice.eu

الاختصارات: ALT: ناقلة ألانين. BMI: مؤشر كتلة الجسم. CAP: معامل تخفيف البسيرة : CCR: مستقبلات سيتوكيراتين، CK-18: شظايا سيتوكيراتين -18، CKD: أمراض الكلى المزمنة. CT: التصوير المقطعي، CVD: أمراض القلب والأوعية الدموية، EASD: الجمعية الأوروبية لدراسة مرض السكري. EASL: الرابطة الأوروبية لدراسة الكبد. EASO: الرابطة الأوروبية لدراسة السمنة. ELF: تليف الكبد المعزز، F: مرحلة التليف، FIB-4: تليف 4 في المرحلة الرابعة. FLI: مؤشر الكبد الدهنية. HbA1c: الغليكوزيلات مدر الهيموغلوبين. HCC: سرطان الكبد. HDL: البروتين الدهني عالي الكثافة. HOMA-IR: تقييم نموذج التوازن لمقاومة الأنسولين. IFG: ضعف صوم الجلوكوز، IR: مقاومة الأنسولين. LDL: انخفاض كثافة البروتين الدهني. MetS: متلازمة التمثيل الغذائي. MRI: التصوير بالرنين المغناطيسي. MRS: التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي. NAFL: الكبد الدهني الغير كحولي. NAFLD: مرض الكبد الدهني الغير كحولي. NFS: NAFLD: درجة التليف. NAS، NAFLD: معدل النشاط. NASH: التهابات الكبد الدهني الغير كحولي. NPV: صافي القيمة الحالية والقيمة التنبؤية السلبية. OGTT: اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم. PNHS: طب الأطفال. NAFLD: النتيجة النسيجية. PNPLA3، patatin – نطاق فسفوليبياز تحتوي على 3: PPAR: تنشيط مستقبلات بيروكسية، PPV: القيمة التنبؤية الإيجابية. PUFA: الأحماض الدهنية غير المشبعة. RCT: تجارب عشوائية محكمة. SAF: التكتسب الدهني ونشاط التليف. T2DM: داء السكري من النوع 2 السكري. TM6SF2: عبر الغشاء 6 الفصيلة 2. UDCA: حمض أورسويديكسي كلوريك. US: الموجات فوق الصوتية.



Disclaimer:

The Arabic version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

إرشادات الممارسات السريرية

التوصيات

يجب على المرضى الذين يعانون من IR أو عوامل الخطر الأيضية (مثل: السمنة المفرطة أو متلازمة الأيض [MetS]) اللجوء للإجراءات التشخيصية لتشخيص NAFLD، والذي يعتمد على ظهور دهون الكبد المفرطة (A1)

• يجب أن يتم فحص الأفراد مع التشحم لأسباب NAFLD الثانوية، بما في ذلك تقييم دقيق لتناول الكحول. يجب الأخذ بعين الاعتبار التفاعل بين كميات معتدلة من الكحول والعوامل الأيضية في دهون الكبد (A1)

• يجب تحديد أمراض كبدية مزمنة يمكنها التعايش مع NAFLD لأن هذا قد يؤدي إلى إصابة حادة للكبد (B1)

• يجب على المرضى الذين يعانون من IR أو عوامل الخطر الأيضية (مثل: السمنة المفرطة أو متلازمة الأيض [MetS]) اللجوء للإجراءات التشخيصية لتشخيص NAFLD، والذي يعتمد على ظهور دهون الكبد المفرطة (A1)

• يجب أن يتم فحص الأفراد مع التشحم لأسباب NAFLD الثانوية، بما في ذلك تقييم دقيق لتناول الكحول. يجب الأخذ بعين الاعتبار التفاعل بين كميات معتدلة من الكحول والعوامل الأيضية في دهون الكبد (A1)

• يجب تحديد أمراض كبدية مزمنة يمكنها التعايش مع NAFLD لأن هذا قد يؤدي إلى إصابة حادة للكبد (B1)

انتشارها و حدوثها

إن NAFLD أكثر اضطراب كبدى شيوعا في الدول الغربية، تؤثر 17%–46% من الكبار، مع اختلافات وفقا لطرق التشخيص، العمر، الجنس و العرق [4]. يوازي انتشار MetS ومكوناته، والذي يزيد أيضا من خطر تقدم المرض أكثر، في كلا من الكبار و الأطفال. NAFLD موجود أيضا في 7% من ذوي الوزن الطبيعي (نحيل) [5]، عادة في النساء أكثر، في سن أصغر و مع أنزيمات كبد طبيعية. و مع ذلك قد يتقدم مرض الكبد لديهم [6].

نادرا ما تم قياس معدل إصابة NAFLD. كان 20–1000/86 شخص في السنة بناء على ارتفاع أنزيمات الكبد و على موجات فوق الصوتية (US) أو الاثنان معا، و 1000/34 كل سنة بواسطة [7 MRS-1H].

تم التساؤل عن الحاجة لفحص NAFLD في المجتمع بسبب التكاليف المباشرة و غير المباشرة العالية للفحص، القيمة التنبؤية المنخفضة للاختبارات غير الغازية، أخطار تشريح الكبد و عدم وجود علاج فعال [8]. مع ذلك، الشكل المتقدم من NAFLD (مثل NASH)، تحديدا عند ارتباطها بتليف متقدم، يجب تحديده في المرضى الذين في خطر (أكبر من 50 سنة، داء السكري من الدرجة الثانية [T2DM] أو MetS)، بسبب آثارها النذيرة. ينتظر بشدة دراسات فائدة التكلفة لبرامج فحوصات واسعة النطاق. بالمثل، بالرغم من حدوث تكتل عائلي، فلا ينصح بالفحص العائلي عموما، مع استثناء أمراض وراثية محددة (مثل نقص حمض الليزوزومية و الليبان).

• يجب فحص جميع المرضى المصابين بالتشمح لأعراض MetS، مستقلة عن انزيمات الكبد. يجب فحص جميع المرضى المصابين بانزيمات الكبد غير الطبيعية باستمرار لمرض NAFLD، لأن NAFLD هو السبب الرئيسي لارتفاع انزيمات الكبد المفاجئ (A1)

• مع الذين يعانون من السمنة المفرطة أو MetS، فيجب أن يكون فحص NAFLD من خلال انزيمات الكبد أو الموجات فوق الصوتية أو الاثنان معا جزء من المتابعة الروتينية. في الأفراد الذين في خطر عال (أكبر من 50 سنة، MetS، T2DM) فمن المستحسن اكتشاف الأمراض المتقدمة لديهم (مثل NASH مع تليف) (A2)

الجدول 1. درجة الأدلة المستخدمة في إرشادات EASL–EASD–EASO لممارسات NAFLD السريرية (متبنى من نظام [8 GRADE]).

الرمز	ملاحظات	درجة تقييم الأدلة
A	غير مرجح أن المزيد من البحوث سيغير ثقتنا في التأثير المقدر	جودة عالية
B	من المرجح أن المزيد من البحث له تأثير مهم على ثقتنا بالتأثير المقدر و قد يغيرها	جودة معتدلة
C	من المرجح كثيرا أن المزيد من البحوث له تأثير مهم على ثقتنا بالتأثير المقدر و قد يغيرها، أي تأثير مقدر غير مؤكد	جودة متدنية أو جدا متدنية

الرمز	ملاحظات	درجة التوصية
1	العوامل التي تؤثر على قوة التوصية تشمل جودة الأدلة، نتائج مفترضة مهمة للمريض، و التكلفة	توصية قوية مضمونة
2	التباين في الميول و القيم، أو عدم تأكد أكثر؛ فالأرجح أن التوصية مضمونة الضعف تتم التوصية بتأكد أقل؛ التكلفة أو استهلاك الموارد أعلى	توصية ضعيفة

الجدول 2. سلسلة NAFLD و الأمراض المترابطة.

الأمراض المترابطة الشائعة	التصنيف الفرعي	المرض
• AFLD–مرض الكبد الدهني الكحولية • مرض الكبد الدهني بسببها المخدرات • التهاب الكبد الدهني المرتبط بالفيروس (genotype 3) • غيرهم	NAFL • تشحم نقي • تشحم و التهاب مقصص معتدل	NAFLD*
• الاصطباغ الدموي • التهاب الكبد المناعي الذاتي • مرض الاضطرابات الهضمية • داء ويلسون • فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم و ضمور شحمي • قصور النخامية/قصور الغدة النخامية • المجاعة، التغذية الوريدية	NASH • NASH المبكر: دون أو مع تليف (F0–F1) غير قوي • NASH متليف: تليف كبير (أكثر أو يساوي F2) أو متقدم (أكثر أو يساوي F3) • NASH–تليف كبدى (F4)	
• الأخطاء الوراثية في التمثيل الغذائي (مرض ويلان) فقد حمض الليزوزومية و الليبان]	سرطان الكبد	

*تسمى أيضا NAFLD الانسابية و هي مرتبطة بعوامل الخطر الأيضية/مكونات متلازمة الأيض: محيط الخصر أكبر أو يساوي 94 للرجال/ أكبر أو يساوي 80 للنساء.

• الضغط الشرياني أكبر أو يساوي 130/85 ملمتر زئبق أو لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

• صيام الغلوكوز أكبر أو يساوي 100 مع/دل (5.6 mmol/L) أو علاج T2DM.

• معدل الدم ترياسيجليسورول أكثر من 150 مع/دل (أكبر من 1.7 mmol/L).

• الكوليسترول HDL اصغر من 40 للرجال و أكبر من 50 للنساء (1.0/1.3 mmol/L).

• يسمى أيضا NAFLD الثانوية. لاحظ أن NAFLD الانسابية و الثانوي يمكنهما التواجد معا في الأفراد المرضى. و يمكن تواجدها NAFLD و AFLD معا أيضا في الأشخاص الذين يعانون من عوامل الخطر الأيضية و عادات شرب فوق الحدود الآمنة.

• يمكن أن يحدث في غياب التليف الكبدى و دليل NASH النسيجي، ولكن مع عوامل الخطر الأيضية التي توحى بأن NASH احترق.

أسباب المرض: نمط الحياة و الجينات

(التشمع، الالتهاب أو التضخم) في المرضى المعرضين لعوامل الخطر الأيضية.

لا يجوز استخدام نظام التسجيل " (NAS) درجة نشاط NAFLD" لتشخيص NASH بل لتقييم شدة المرض، عند التأكد من التشخيص بالتقييم المرضي الشامل. بالرغم من أن NAS مترابطة مع الألائين و تقييم نموذج التوازن لمقاومة الانسولين (HOMA-IR) [23]، لهم قيم تأشير منخفضة [24]. إن نتيجة التشحم، النشاط و التليف (SAF) [22] بديل مع استنساخ جيد و توفر وصف أكثر دقة و شمولية. يعتمد تدرج التليف على تصنيف كلاينر [21] (يستخدم في نمط مبسط من 22) [SAF].

في الأطفال، يعرض NASH العديد من الأعراض المشاهدة في الكبار، بالرغم من أن انتشار الأورام قد تكون مختلفة. التهاب المدخل هو عرض متكرر، و لكن قد ترى في الكبار مع أمراض أكثر شدة [25]. التضخم الكبدي و أجسام مالوري-دنك تشاهد بشكل متقطع في NASH في الأطفال و التهاب مزمن مرتكز على المدخل على الغالب [21]. بناء على النمط النسيجي المميز، تم التأكد من نتيجة نسيجية محددة (نتيجة NAFLD النسيجية في الأطفال - PNHS) لتصنيف أفضل للأطفال مع أو بدون [26] NASH.

تقييم غير اجتياحي

يجب أن تهدف العلامات غير الاجتياحية إلى: (i) في إعدادات الرعاية الأولية، يتم تحديد خطر NAFLD في الأفراد الذين يعانون من زيادة خطر أضي؛ (ii) في إعدادات العناية في الرحلة الثانية و الثالثة، يتم تحديد أولئك مع التكهن الأسوأ، مثل NASH شديد؛ (iii) مراقبة تطور المرض؛ (iv) التنبؤ برود فعل التدخلات العلاجية. تحقيق هذه الأهداف قد تقلل من الحاجة لخرزة الكبد.

التشمع

الأساس المنطقي. يجب توثيق التشحم عندما يكون NAFLD مشتبه به كمرض أساسي أو كحالة متواجدة. كما يتنبأ مستقبلًا بالسكري، أحداث في القلب و الأوعية الدموية و ارتفاع ضغط الدم في الشرايين. في الممارسات السريرية، ليس من المصلحة أن يتم تحديد المحتوى الكمي للدهون، إلا كبديل لكفاءة العلاج، و بالتالي لا ينصح به بشكل عام.

في الأفراد المرضى، و خاصة في مراكز العناية الثالثة، يجب تحديد التشحم من خلال التصوير، يفضل بالموجات فوق الصوتية، لأنه متوفر بشكل أوسع و أرخص من المعيار الذهبي، و هو MRI (جدول تكميلي 2). إن الموجات فوق الصوتية لها حساسية محدودة و لا تكشف التشحم بثقة عندما يكون أقل من 20% [27,28] أو في الأفراد ذو ارتفاع مؤشر كتلة الجسم العالي (أكثر من 40 كغم لكل متر مربع) [29]. بالرغم من الاعتماد على المراقب، إن الموجات فوق الصوتية (أو التصوير المقطعي [CT] أو MRI) تشخص التشحم المعتدل أو الشديد بقوة و توفر معلومات كبدية إضافية، لذا يجب أن تنفذ كاختبار تشخيصي أولي. و لكن، لدراسات تصويرية على نطاق أوسع، فيفضل استخدام المؤشرات الحيوية في الدم، لأن توفر و تكلفة التصوير تؤثر بشكل كبير على قابلية التنفيذ (جدول تكميلي 3). نتائج التشحم المثبتة بشكل

نظام غذائي عالي السعرات، الدهون (المشبعة) الزائدة، الكربوهيدرات المكررة، المشروبات المحلاة بالسكر، تناول الفركتوز بكميات عالية و نظام غذائي غربي [9] جميعهم مرتبطين بزيادة الوزن و السمنة المفرطة و حديثاً أكثر بمرض NAFLD. تناول كميات كبيرة من الفركتوز قد يزيد من نسبة خطر NASH و تليف متقدم، بالرغم من أن الارتباط قد يرتبك عند تناول السعرات الزائد أو أنماط حياة غير صحية و سلوك كثير الجلوس [10]، و التي شائعة أكثر في [11] NAFLD.

التوصيات

• أنماط الحياة الغير صحية تلعب دوراً مهماً في تطور و تقدم NAFLD. إن تقييم عادات الأنشطة الغذائية و البدنية جزء من فحص NAFLD الشامل (A1)

تم تحديد عدة معدلات NAFLD الوراثية [12]، و لكن ثبت بقوة في أقلية (الجدول التكميلي 1). الارتباط الوراثي بأفضل الخصائص هو مع PNPLA3، تم تعريفه بداية بدراسات روابط على نطلق الجينوم و أكد في جماعات و أعراق متعددة كمعدل لخطورة NAFLD عبر السلسلة النسيجية كاملة [13,14]. حديثاً، تم التقرير عن الجين TM6SF2 بأنه معدل مرضي آخر [15,16] و قد يوجد له فوائد سريرية بمساعدة تطابق المخاطر لأمراض متعلقة بالكبد ضد أمراض القلب و الأوعية الدموية.

البديل rs738409 PNPLA3 يمنع الحساسية و يؤثر على نمط NAFLD النسيجي و التليف في الأطفال و المراهقين المصابين بالسمنة المفرطة [17]. تم تحديد درجة المخاطر في NASH بناء على أربعة أشكال في الأطفال الذين يعانون من السمنة المفرطة بزيادة في انزيمات الكبد [18].

• حاملي المتغيرات 148M | PNPLA3 و TM6SF2 E167K لديهم ارتفاع نسبة الدهون في الكبد و زيادة خطر الإصابة بمرض NASH. لا يرتبط NAFLD بشكل منهجي مع ملامح من مقاومة الانسولين. التمييز الجيني قد يؤخذ بعين الاعتبار في مرضى و دراسات سريرية محددة و لكن لا ينصح بشكل روتيني (B2)

خرزة الكبد

إن خرزة الكبد ضروري لتشخيص NASH و هو الإجراء الوحيد الموثوق به الذي يفرق بين NAFL و NASH، بالرغم من القيود التي يسببها تقلب أخذ العينات [19].

يشمل (a: NAFL) تشحم وحيد، (b) تشحم مع التهاب المدخل أو الفص، بدون تضخم، أو (c) تشحم مع تضخم و لكن دون التهاب [20]. يتطلب تشخيص NASH وجود مشترك للتشمع، التضخم و التهاب الفص [20-22]. يمكن رؤية ميزات نسيجية أخرى في NASH، و لكنها ليست ضرورية للتشخيص: التهاب البوابة، تسرب النوى، أجسام مالوري-دنك، تخلق خلية ذو فصوص متعددة، تشحم فجوة صغيرة و مايتوكوندريا ضخم. تليف حول الجيبية متكرر أيضاً، و لكن ليس جزئياً من معايير التشخيص، مصطلح NASH "حديوي" مركب، غير ضروري و يجب إهماله. الخوارزمية FLIP المصممة للمستقبل يزيد اتفاق المراقب و يحدد بالضبط تقييم التشحم [22]. NASH المحروقة" يوصف تراجع الأمراض المتقدمة

إرشادات الممارسات السريرية

أكثر من 0.8 (جدول تكميلي 3) [32]. نتيجة التليف عند NAFLD (NFS) و مجموعة جداول التليف 4 (FIB-4) قد أثبتت خارجياً في شعوب تختلف عرقياً متواجدة فيها NAFLD، مع نتائج متسقة. NFS، FIB-4، تليف كبدي متقدم (ELF) و اختبار التليف FibroTest®، جميعهم يتنبؤون بالعدد الإجمالي للوفيات، وفيات القلب و الأوعية الدموية و وفيات لها علاقة بالكبد. تتنبأ NFS بحدوث السكري، و التغييرات في NFS مرتبطة بالوفيات. تقدم هذه الاختبارات أداء أفضل عند التمييز بين التليف المتقدم (أكثر من أو يساوي F3) ضد تليف غير متقدم و لكن ليس مهماً (أكثر أو أقل من F2) أو أي تليف (أكثر أو أقل من F1) ضد عدم وجود تليف [36]. الأهم من ذلك، أن القيم التنبؤية السالبة (NPVs) لاستبعاد تليف متقدم أعلى من قيم التنبؤية الموجبة (PPVs) المقابلة [36,37]، لذلك فإن الاختبارات غير الاجتياحية قد تستخدم بثقة لتقسيم طبقي أولي لاستبعاد الأمراض الشديدة. و لكن، القيم التنبؤية تعتمد على معدلات انتشار و معظم هذه الدراسات قد أجريت في مراكز التعليم العالي حيث احتمالية وجود تليف متقدم في اختبارات مقدمة أعلى من تلك التي في المجتمع.

من ضمن تقنيات التصوير، اختبار غير اجتياحي لتحديد تليف الكبد (Transient Elastography) يقدم أداء أفضل للتشمع (F4) من التليف المتقدم (F3). الاليسستوجرافي له معدل أعلى في نتائج إيجابية كاذبة من سلبية كاذبة و NPV أعلى من 38 [PPV]، بالتالي القدرة لتشخيص سد التليف أو التليف الكبدي غير كاف لاتخاذ القرارات السريرية. و لكن العيب الرئيسي لها هو نتائج غير موثوقة بوجود BMI عالي أو سماكة الطي الصدري أو الاثنان معاً. في سلسلة أوروبية كبيرة غير محددة، أكثر من 20% من الاختبارات كان لها نتائج غير موثوقة [39]، أساساً في NAFLD للسمنة المفرطة [38]. يجب استخدام التحقيق الكبير جدا لا يوجد إجماع لعنات أو استراتيجيات لاستخدامها في الممارسات السريرية عند محاولة تجنب خزعة الكبد [32]. بعض البيانات تقترح أن مزيج الاليسستوجرافي و علامات مصل الدماء تقدم أداء أفضل من أي من الطريقتين وحده [41]. و الأهم من ذلك، أن هناك حاجة ماسة للبيانات الطولية التي تربط التغييرات في الشدة النسيجية و في المقاييس غير الاجتياحية.

• علامات و نتائج التليف، بالإضافة إلى الاليسستوجرافي العابر، هي إجراءات غير اجتياحية مقبولة لتحديد الحالات التي لها خطر منخفض للتليف أو التليف الكبدي المتقدم (A2). مزيج المؤشرات الحيوية/نتائج و الاليسستوجرافي العابر قد تمنح دقة إضافية في التشخيص و قد تتعدّ عدداً من خزعات الكبد التشخيصية (B2)

• مراقبة تقدم التليف في الممارسات السريرية قد تعتمد على مزيج من المؤشرات/النتائج الحيوية و الاليسستوجرافي العابر، مع أن هذه الاستراتيجية تتطلب الإثبات (C2)

• تحديد التليف المتقدم أو التليف الكبدي باستخدام المؤشرات/النتائج الحيوية في الدم أو الاليسستوجرافي أو الاثنان معاً أقل دقة و يجب أن تؤكد من خلال خزعة كبدية، وفقاً لسلياق الممارسات السريرية (B2)

• في مرضى مختارين معرضين لخطر تقدم أمراض كبدية، فيجب أن تتضمن المراقبة خزعة كبدية مكررة بعد متابعة 5 سنوات على الأقل (C2)

اختبارات غير اجتياحية في NAFLD في الأطفال

ورقة الموقف من لجنة الكبد في الجمعية الأوروبية لأمراض الكبد و الجهاز الهضمي و التغذية لدى الأطفال (ESPGHAN) قد وضعت معايير تشخيص NAFLD في الأطفال حديثاً [42]. في الأطفال الذين يعانون من

أفضل في مؤشر الكبد الدهنية (FLI)، اختبار التشحم SteatoTest® و نتيجة دهون الكبد في NAFLD؛ و قد تم إثباتهم جميعاً خارجياً في عامة السكان أو في الذين يعانون من السمنة من الدرجة الثالثة و تتنبأ بنسب مختلفة نتائج/معدل وفيات أيضاً، كبدية و في القلب و الأوعية الدموية. هذه النتائج مرتبطة مع IR و تتنبأ بثقة وجود، لا شدة، التشحم [30]. تقنية تصوير أخرى، معامل التخفيف المسيطر (CAP) يمكن أن تشخص التشحم، و لكن لها قدرة محدودة لتفريق الدرجات النسيجية و لم تقارن أبداً بتشحم مقاس مع 1H-MRS. أيضاً، إن بيانات مقارنة CAP و US غير حاسمة. لذا يحتاج المزيد من البيانات لتحديد دور CAP.

التوصيات

- إن الموجات فوق الصوتية هو الإجراء التشخيصي الأولي لتصوير NAFLD، لأنها توفر معلومات تشخيصية إضافية (A1)
- عند عدم توفر أو ملائمة أدوات التصوير (مثل: دراسات وبائية كبيرة)، فإن المؤشرات و النتائج الحيوية في الدم بدائل مقبولة لتشخيص التشحم (B2)
- لا يمكن الحصول على تقدير كمي لدهون الكبد إلا باستخدام 1M-HRS. هذه التقنية لها قيمة في التجارب السريرية و دراسات تجريبية، ولكنها مكلفة و لا يوصى بها في الإعداد السريري (A1)

التهاب الكبد الدهني، NASH

الأساس المنطقي، يوفر تشخيص NASH معلومات نذيرة مهمة و تؤثر بزيادة خطر تليف متقدم، تلف كبدي و احتمال توكب مرضي كبدي (HCC). و قد تدفع إلى متابعة قريبة أيضاً و احتمالية حاجة أعظم لعلاج مكثف أكثر.

مقاييس سريرية، بيوكيميائية أو تصويرية لا يمكن أن تميز NASH من التشحم [31,32]. فئات سايتوكيراتين 18- (CK-18)، و التي تولد أثناء موت الخلية (فئات M65) أو موت الخلايا المبرمج (فئات M30)، لديها دقة معتدلة لتشخيص NASH (حساسية بنسبة 66%، دقة بنسبة 82%) [33,34]. إن CK-18 يغير من التحسين النسيجي الموازي و لكن لا يؤدي وظيفتها أحسن من ناقلة الألائين (ALT) في تحديد مستجبي النسيجية [35]. لم يتم إثبات الاختبارات غير الغازية لتشخيص NASH.

- يجب تشخيص NASH بخزعة في الكبد تعرض التشحم، تضخم الكبد و التهاب الفص (A1)

التليف

الأساس المنطقي، التليف هو أكثر عامل نذير في NAFLD و هو مرتبط مع نتائج تتعلق بالكبد و معدل الوفيات [24]. يحدد وجود تليف متقدم المرضى الذين بحاجة تحقيق لدراسة الكبد، بما في ذلك، على أساس كل حالة على حدة، خزعة تأكيدية و علاج كثيف. مراقبة تقدم التليف ضروري أيضاً في فترات زمنية متغيرة.

عرضت العديد من المؤشرات الحيوية في الدم دقة تشخيص مقبولة كما حددت من قبل منطقة تحت منلقى منحني العدد البياني المميز (AUROC)

السمنة المفرطة

BMI ومحيط الخصر، وقياس السمنة الحشوية هم يرتبطون بشكل إيجابي لوجود [51] NAFLD] و التنبؤ بأمراض متقدمة، خاصة في كبار السن [52]. يوجد لدى نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من تليف في الكبد مجهول السبب نسبة انتشار عالية لعوامل الخطر الأيضية [53]، حيث تقترح أن معظم حالات تليف الكبد مجهول السبب هي "NASH المحترقة". إن التواكب المرضي للسمنة المفرطة، مثل T2DM، وتوقف التنفس أثناء النوم [54]، متلازمة المبيض متعدد الأكياس واضطرابات الغدد الصماء الأخرى (قصور الغدد التناسلية)، يزيد من انتشار NAFLD وشدته.

من المهم، المرضى ذو BMI أصغر من 30 كغم/م² (أو حتى أصغر من 25 كغم/م²) ولكن مع تراكم الدهون الحشوية أو الأنسجة الدهنية المختلة التي يمكن أن تعرض NAFLD مع أو بدون انزيمات كبدية غير طبيعية [44,55]. مصطلح الأفراد الذين يعانون من السمنة المفرطة "بعملية أفضية صحية" المستخدمة حاليا ينبغي أن تؤخذ بعين الاعتبار بحذر، لأن ذلك قد يعرض تعبير جيني يشبه تلك التي في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة وتغيير في العملية الأيضية، وقد يكون لديهم اختبارات كبد متغيرة ونتائج صحية سلبية عند الفحص الطولي [56,57].

• إن المتابعة إلزامية في السمنة المفرطة، وهو النمط الظاهري الكبير وحالة خطر لمرض NAFLD، يقودها IR، وأيضاً يزيد من خطر الإصابة بأمراض متقدمة (A1)

• معظم الأشخاص الذين لديهم NAFLD وهم نحلاء يظهرون IR ودهون الجسم الموزعة في الجسم المتغيرة بالرغم من أن لديهم اضطراب أفضي أقل حدة من البدناء الذين لديهم NAFLD. إن المتابعة بالرغم من ذلك مطلوبة لاحتمالية تقدم الأمراض (B2)

داء السكري

مرضى T2DM هم مقاومون للإنسولين، في العادة لديهم سمنة مفرطة، لديهم كمية غير طبيعية من الدهون، يظهرون انزيمات كبد زائدة [58] ويميلون إلى تراكم الدهون في الكبد بشكل مستقل عن مؤشر كتلة الجسم [59,60]. إن انتشار NAFLD أعلى أيضاً في الأفراد الذين في خطر التعرض لمرض T2DM، معرف بالهيموغلوبين الغليكوزيلاتي (HbA1c) (A1c) بنسبة 5.7%–6.4 (38.8–46.4 mmol/L) أو ضعف تحمل الجلوكوز أو الاثنان معا (IGT، جلوكوز: 140–199 mg/dl [7.77–11.04 mmol/L] على 2 h من 75 غ اختبار قدرة تحمل الجلوكوز الموحد [OGTT]). خطر الإصابة بالسكري و T2DM مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بشدة NAFLD، تقدم NASH، تليف متقدم وتطور [4,61] HCC، مستقلة عن انزيمات الكبد [6]. والعكس بالعكس، NAFLD المحدد من الموجات فوق الصوتية مرتبطة مع 2–5 ضعف خطر تطور T2DM بعد تعديل أنماط حياة و ارباك التمثيل الغذائي المتعدد [62]. يجب أداء OGTT 75 غ الموحد في الأفراد مع الخطر الزائد للإصابة بالسكري [63,64].

يزيد العلاج بالانسولين دهون الجسم، ولكن لا يظهر أنه يطور أو يزيد NAFLD سوءاً في السكري [65,66]. في حين ضخ جرعة الانسولين الحاد بشكل مستقل يزيد محتوى الدهون في الكبد في [67] T2DM، يحسن العلاج بالانسولين المزمّن أنسجة IR الدهنية وبالتالي يقلل من تدفق الأحماض الدهنية غير المتجمعة ومحتوى الدهون في الكبد.

السمنة المفرطة، فينبغي أن يكون NAFLD دائم الاشتباه به، مستويات الألائين المرتفعة وكبد متعدد الأورام تستحق المزيد من التقييم واستبعاد أسباب أخرى تؤدي لأمراض الكبد. نظراً للحساسية الضعيفة في هذه الاختبارات في الأطفال الذين يعانون من السمنة المفرطة، فإن المؤشرات غير الاجتياحية وتقنيات التصوير أول خطوة للتشخيص [43].

• في الأطفال، تنبؤ التليف، بالإضافة إلى قياس مرونة، تصوير باستخدام قوة الاندفاع للأشعة الصوتية (ARFI) والمؤشرات الحيوية في الدم قد تساعد في خفض عدد الخزعات (B2)

الاضطرابات الأيضية الشائعة المتعلقة بمرض الكبد الدهني الغير الكحولي NAFLD

إن NAFLD مرتبط بشكل وثيق مع IR ولكن ليس فقط في الكبد، بل في العضل والأنسجة الدهنية أيضاً [44]، وأيضاً مع MetS، يعرف بمجموعة من أي ثلاث ميزات من التالي المرتبطة مع IR: اختلال سكر الصائم (IFG) أو T2DM، فرط ثلاثي لجليسيريد الدم، انخفاض في البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) –كوليسترول (معدل حسب الجنس)، زيادة في محيط الخصر (معدل حسب العرق) وضغط دم مرتفع [45]. بما أن جميع مكونات MetS ترتبط مع محتوى الدهون في الكبد، مستقلة عن BMI، فإن وجود MetS في أي مريض ينبغي أن تؤدي إلى تقييم لخطر NAFLD، والعكس بالعكس في وجود NAFLD الذي ينبغي أن يؤدي إلى تقييم لجميع مكونات MetS.

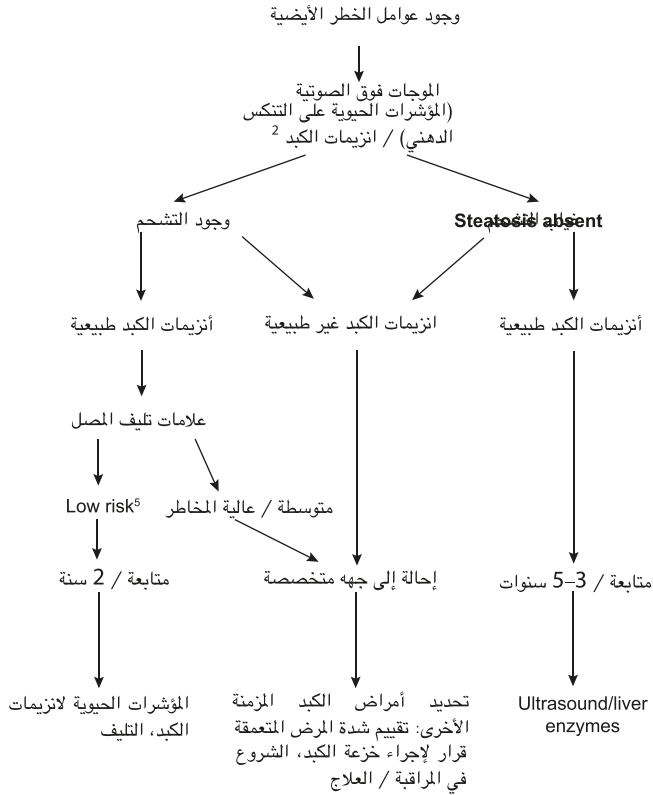
يرافق تراكم الدهون الثلاثية في الكبد استقلاب للطاقة الكبدية غير الطبيعية [46] وضعف الانسولين بوساطة قمع لجلوكوز الكبد وإنتاج البروتين الدهني منخفض الكثافة [47]، مؤدية لفرط سكر الدم، فرط ثلاثي لجليسيريد الدم و فرط في مستويات الانسولين. في الأفراد الذين لا يعانون من السكري، نتيجة السكر الصائم (في mmol/L) و الانسولين (في μU/ml)، قسمة 22.5 (HOMA-IR) قد تخدم كبديل [48] IR، وبالتالي بديل مقبول لاختبارات ديناميكية أكثر تكلفة واستهلاكاً للوقت. تقدم مرض الكبد قد ربطت مع استمرار أو تفاقم حالات الشذوذ الأيضي، بما فيها [49,50] HOMA-IR. ولكن، إثبات صحة HOMA-IR يعتمد على قدرة إفراز الانسولين على التكيف مع IR، والتشكيك في مدى ملائمتها في السكري العلني. بالإضافة إلى أن الفحوصات لقياس الانسولين تختلف على نطاق واسع، ولا يوجد اتفاق على عتبة تحدد IR باستخدام HOMA-IR.

• يوفر HOMA-IR تقدير لبديل IR في أفراد دون سكري وبالتالي يمكن توصيته مع تقديم قيم مرجعية صحيحة (A1)

• لدى HOMA-IR استخدام محدود لتشخيص NAFLD في المرضى الذين يعانون من عوامل الخطر الأيضية. قد تؤكد حساسية الانسولين المتغيرة، وبالتالي يفضل تشخيص NAFLD مرتبط مع IR في حالات عدم التأكد (مثل تشحيم بوزن جسم طبيعي تم تحديده باستخدام الموجات فوق الصوتية) (B2)

• أثناء المتابعة، فإن HOMA-IR قد يساعد في تحديد المرضى الذين في خطر الإصابة بمرض NASH أو تقدم التشحيم في الحالات المختارة. قد يؤشر تحسين HOMA-IR أثناء فقدان الوزن بتحسين العملية الأيضية التي يمكن أن تكون ذو فوائد لمرض NAFLD (C2)

إرشادات الممارسات السريرية



الشكل. 1. الرسم البياني التشخيصي لتقييم ورصد شدة المرض في وجود الإشتباه في النتيجة النسيجية وعوامل الخطر الأيضية. المؤشرات الحيوية للتشمع: مؤشر الدهنية الكبد، إختبار التشحم، النتيجة النسيجية الدهنية (انظر الجداول). اختبارات: ALT، AST الكبد، YGT، زيادة Any 3 في ALT، AST أو 4Serum YGT. علامات التليف: النتيجة النسيجية الكيسية، FIB-4، الإختبارات التجارية (FibroTest، FibroMeter، ELF). خطر منخفض: يدل على رقم / تليف خفيف، متوسط / مرتفع المخاطر: يدل على تليف كبير أو تليف كبدي (انظر الجداول).

أمثل متابعة لمرضى NAFLD لم يحدث بعد. يجب الأخذ بعين الاعتبار خطر التقدم لمرضا الكبد وظروف الأيض الأساسية بالإضافة لتكلفة وعمل مقدمي الرعاية الصحية. يجب أن تتضمن المراقبة كيميائية حيوية وتبني تقييم التواكب المرضي ومراقبة التليف غير الاجتياحي. يجب مراقبة مرضى NAFL دون عوامل الخطر الأيضية التي تسوء على فترات 2-3 سنوات. مرضى مع NASH أو التليف أو الاثنان معا يجب مراقبتهم سنويا، أو لاطك مع تليف كبدي NASH على فترات 6 أشهر. إذا أشير على مستوى حالة بعد حالة فإن خزعة الكبد قد تعاد بعد 5 سنوات.

التاريخ الطبيعي والمضاعفات

تقدم المرض

عموما، NAFLD مرض ذو تقدم بطيء في الكبار والصغار، ولكن يتقدم التليف بسرعة في 20% من الحالات [68]. معدل التقدم يعادل مرحلة تليف واحدة كل 14 سنة في NAFL وكل 7 سنوات في NASH، ويضاعف عند ارتفاع ضغط الدم في الشرايين [68]. يرتبط NASH بزيادة نسبة وفيات موحدة مقارنة مع عامة السكان [69] ومرض الكبد هو السبب الثالث الأكثر شيوعا للموت بعد CVD والسرطان. NAFLD المشخص من خلال الموجات فوق الصوتية ليس مرتبطا بمعدل وفيات زائد [70] ربما لأن تقدم NASH والتليف نادر في التشحم وحده [49,50].

• في الأشخاص الذين يعانون من NAFLD، فإن الفحص للسكري إلزامي من خلال الصيام أو عشوائية السكر في الدم أو HbA1c (A1) و إن وجد من خلال 75 غ OGTT في المجموعات المعرضة للخطر (B1)

• في الأفراد مع T2DM، فينبغي البحث عن NAFLD بغض النظر عن مستويات الانزيمات، بما أن أفراد T2DM في خطر عالي لتقدم المرض (A2)

خوارزمية التشخيص والمتابعة

ينبغي أن يؤدي اكتشاف التشحم الصديفي إلى تقييم فهم الأسرة و التاريخ الشخصي لأمراض مرتبطة بمرض NAFLD و استبعاد الأسباب الثانوية للتشمع. يجب أن يتضمن متابعة عملية الأيض تقييم حذر لجميع مكونات MetS [63]. بالمثل يجب أن يدفع وجود السممة المفرطة / T2DM أو الاكتشاف الصديفي لأنزيمات الكبد الزائدة في المرضى الذين يعانون من عوامل الخطر الأيضية إلى التصوير غير الاجتياحي للتنبؤ بالتشمع، NASH والتليف (الجدول 3). ينبغي أن تحسب علامات بديلة للتليف (FIB-4، NFS، أو FibroTest) لكل مريض NAFLD، لكي يستبعد أي تليف متقدم (أكبر من أو يساوي F2). إذا لم يكن بالإمكان استبعاد التليف المتقدم فيجب تحويل المريض إلى عيادة تختص بالكبد لتصوير خصائص المرونة العابرة للأسجة الرخوة إذا تم تأكيد تليف كبير، فإن التشخيص الأخير ينبغي أن يتم من خلال خزعة الكبد (الصورة 1). جميع الحالات مع السكري أو خطر الإصابة بها يجب أن تحول لعيادة تختص بالسكري للإدارة الأولية. أولئك الذين في خطر متزايد للسكري فينبغي أن يدرجوا في برنامج تعديل نمط الحياة المهيكل. يجب أن تدفع السممة أولئك المرضى للإلراج في برنامج خفض الوزن المنظم أو الإحالة لأخصائي السممة أو الاثنان معا. أخيرا، يجب أن تتلقى جميع الحالات متابعة شاملة للقلب والأوعية الدموية (CVD).

الجدول 3. بروتوكول تقييم شامل لمرضى NAFLD المرضى المشتبه بهم.

الدرجة	المتغير
أولي	• تناول الكحول: أقل من 20 غ/اليوم (نساء)، و أقل من 30 غ/اليوم (رجال)
	• التاريخ الشخصي والعائلي للسكري، ارتفاع ضغط الدم و CVD
	• BMI، محيط الخصر، تغيير في وزن الجسم
	• التهاب الكبد الفيروسي B / و C عدوى فيروسية
	• تاريخ تشحم مرتبط بالمخدرات
	• أنزيمات الكبد (اسبرتاتي و ألانين الترانساميناسات (γ glutamyl-trans-peptidase))
	• جلوكوز الدم الصائم، OGTT، HbA1c، (الانسولين الصائم [HOMA-IR])
	• فحص دم شامل
	• مجموعة المصل و كولسترول-HDL، الترياسيجليسرول، حمض اليوريك
	• الموجات فوق الصوتية (إذا اشتبه بزيادة أنزيمات الكبد)
ممتد*	• تسبع الفيرتين و ترانسفيرين
	• فحوصات للاضطرابات الهضمية و أمراض الغدة، متلازمة مبيض متعدد الأكياس
	• فحوصات لأمراض الكبد النادرة (ويلسون، مرض يصيب جهاز المناعة-1 ناقص انتيتريسين)

* بالنسبة لاحتمال مسبق أو تقييم سريري.

في التشخيص، الأفراد مع HCC مرتبط بمرض NAFLD أكبر من أولئك مع HCC لا يرتبط مع NAFLD، لها توابك مرضي خارج الكبد، ولكن نسبة انتشار منخفضة للتليف الكبدي (فقط حالتان من ثلاث حالات) (جدول تكميلي 5). HCC مرتبط بمرض NAFLD قد، ومع ذلك، تشخص بمراحل متقدمة أكثر، نظرا لقلّة المراقبة المنظمة و تتلقى علاج أقل. تذكر البيانات المتضاربة للبقاء في الوقت الحالي، إن NAFLD هو ثاني أهم مؤشر لارتفاع متعلق بمرض HCC في الولايات المتحدة [78].

• بالرغم من أن NAFLD عامل خطر لمرض HCC، والتي قد تطور في مرحلة ما قبل التشمع، و الخطر يزيد مرة أخرى بوجود جين متعدد الأشكال PNPLA3 rs738409، C>G، فلا يمكن التوصية على وقت المراقبة و فاعلتها حسب التكلفة (B1)

أمراض أخرى خارج الكبد

مرض الكلى المزمن (CKD) قد يرى في 20%–50% من مرضى NAFLD، خاصة في NASH المثبت من خلال الخزعة [79]. NAFLD المحدد من خلال الموجات فوق الصوتية تحمل 1.5– إلى 2 ضعف خطر معدل لحدوث CKD في مرض السكري من الدرجة الأولى [80]. NAFLD مرتبط أيضا بسرطان قولوني مستقيمي [81]، أمراض العظام الأيضية (نقص فيتامين د، هشاشة العظام) [62,82] و أمراض أليضية نادرة (ظروف غير طبيعية للأسجة الدهنية في الجسم، مرض تخزين غلايكوجين).

العلاج

الأساس المنطقي. علاج ناجح لمرض NASH ينبغي أن يحسن النتائج، مثل أن ينخفض معدل وفيات مرتبط بمرض NASH، تخفيض التقدم للتليف الكبدي أو HCC. إن حل الأورام النسيجية التي تحدد NASH هو الآن مقبول كنقطة نهاية بديلة بالأخص في التجارب السريرية. فقط القليل من التجارب العشوائية المحكومة صممت بشكل صحيح (RCTs) متوفرة مع التحسن/التقدم (Hepatic Necroinflammation) أو التليف أو الاثنان معا كنتائج أولية [83–105] (جدول 4).

روجيم و تغييرات نمط الحياة

الأساس المنطقي. أدلة وبائية تقترح علاقة قوية بين نمط حياة غير صحية و [106] NAFLD، والتي تجعل تصحيح نمط الحياة إلزامي على جميع المرضى (جدول 5). كملاحظة، استهلاك 30 غ (رجال) و 20 غ (نساء) من الكحول يوميا غير كاف لإحداث تشحم كحولي و قد يكون حتى واق ضد مرض NAFLD، NASH و التليف مقارنة مع إجمالي الامتناع عن ممارسة الجنس. كميات صغيرة نسبيا من فقدان الوزن يخفض دهون الكبد و تحسن IR الكبدي [119]. في شواهد تجريبية لعلاج السلوك المعرفي، فإن التدخل بنمط الحياة نتج عنه فقدان المزيد من الوزن، قرار أكثر تواترا لمرض NASH و حد تخفيض أعلى (p=0.05) في نتيجة [93] NAS. في آخر تحليل خاص، فقدان وزن أكبر أو يساوي 7% كانت مرتبطة بتحسين نسيجي. في دراسة غير محكمة لاثنا عشرة

• يجب على مرضى NASH مع تليف مرتبط بارتفاع ضغط الدم أن يتلقوا مراقبة قريبة لأنهم في خطر أعلى لتقدم المرض (B1)

أمراض القلب و الأوعية الدموية

انتشار أو حدوث CVD نسبته أعلى من NAFLD في ضوابط مطابقة و مدفوعا بترايط بين NAFLD و مكونات [72,73] MetS (جدول تكميلي 4). CVD سبب أكثر شيوعا من أمراض الكبد في [73] NAFLD. في دراسات كثيرة، علامات بيوكيميائية لتصلب الشرايين (كوليسترول HDL منخفض، ترايسيلجليسول عالي) أو التهاب (بروتين تفاعل C عالي الحساسية [CRP])، و درجات متزايدة عوامل و محفزات التخثر أكثر شيوعا في NAFLD من الأفراد دون التشحم [73]. إن أورام ما قبل تصلب الشرايين كترزايد سمك طبقة الشريان السباتي، الشريان التاجي، تصنيفات الأبهر البطني و الصمام الأبهري، الخلايا البطانية و عدم تجاوب وظيفي من جدار الشريان أكثر انتشارا من NAFLD و تكن، في بعض الدراسات، مرتبطة بشدة نسيجية. ظهرت بعض الطفرات الأخرى مثل كتخطيط صدى القلب و شذوذ ECG و تغير استقلاب طاقة القلب [74]. إنها مستقلة بشكل كبير عن عوامل خطر تقليدية، نوام مرض السكري، مراقبة نسبة السكر في الدم، علاج بالأدوية و مكونات MetS. في عامة السكان، التشحم المكشوف من خلال الموجات فوق الصوتية و العلامات البديلة (مثل FLI) مرتبطة مع خطر أعلى لمعدل وفيات مرض CVD في المدى الطويل [75]، و يزيد الخطر أكثر في NASH و في تليف متقدم [73].

الإجماع الكلي أنه يجب تحديد CVD في NAFLD بغض النظر عن وجود عوامل الخطر التقليدية. و العكس بالعكس فيجب أداء تصوير NAFLD في أفراد معرضين لخطر CVD العالي. ارتباط بين مصطلح الدم (GGT) (γ-glutamyltransferase) و حدوث CVD تم تأسيسها مستقبلا بالرغم من أنه غير كاف لوضع بروتوكولات للمتابعة. لا سيما، فإن CVD و عوامل الخطر الأيضية تظهر أيضا في المراهقين و الأطفال الذين لديهم [76] NAFLD.

• مضاعفات في القلب و الأوعية الدموية كثيرا ما تملي نتيجة NAFLD و تصوير نظام القلب و الأوعية الدموية إلزامي في جميع الأشخاص، على الأقل بتقييم عوامل الخطر المفصلة (A1)

سرطان خلايا الكبد

دراسات وبائية على نطاق واسع ربطت السمنة و T2DM بخطر الإصابة بمرض HCC بشكل متكرر، و ظهور HCC أيضا نكر في NAFLD / تليف الكبد مجهول السبب. معدل NAFLD المرتبط بمرض HCC التراكمي (أكبر من 10 أضعاف أعلى في T2DM و السمنة المفرطة) يختلف حسب دراسة السكان (يستند على السكان، التاريخ الطبيعي ضد جماعات تعتمد على العيادات مع أو بدون تليف أو تليف كبدي) من 7.6% على 5 سنوات في الأفراد مع تليف متقدم و تليف كبدي إلى 0.25% في سلسلة كبيرة تتبعها 5.6 سنوات [77].

إرشادات الممارسات السريرية

Table 4. Randomized controlled trials with histological outcomes in NAFLD.

التعليق	نتائجها	الفترة	العلاج	المؤلف، سنة المرجع
متابعة خزع التحليل المخبري: PL 57:UDCA, 50. عدم وجود فروق في الآثار الجانبية بين الأذرع.	التغيرات في التنكس الدهني، التهاب أو التليف لا يختلف بين الأذرع	سنتان	UDCA 13-15 ملجرام / كيلوجرام، PL 74:70	ليندور، 2004 [83]
فيتامين E والنظام الغذائي جنباً إلى جنب كمجموعة مراقبة ومتابعة. خزع التحليل المخبري فقط في المتفوقين لا يوجد مستجيبين تمت خسارة 4 حالات في PIO و 3 في المشورة للمتابعة	انخفضت الدهون، والتليف في MET في المتابعة	12 شهر	2 MET جرام، 55:فيتامين E، 27: النظام الغذائي، 45 PIO ملجرام، 29: تقديم المشورة، و 25: PL	بوجيانيسي، 2005 [84]
فقط 11 حالة في كل ذراع خضعت للخزعة في المتابعة فقط 32 حالة تحددت نهايتها العلاجية مع الخزعة	أكبر خسارة للوزن وعكس التنكس الدهني عن الطريقة القموية. لا توجد آثار على التليف	6 اشهر	120 ملجرام × 3، 21: PL، 23 (خزعة، 40)	بلفور، 2006 [85]
فقط 32 حالة تحددت نهايتها العلاجية مع الخزعة	تحسن مؤشر النسيجيات المركب مع العلاج جنباً إلى جنب. لم تحدث تعديلات في التليف	سنتان	UDCA 15- ملجرام + فيتامين E 400 وحدة نولية، 15: UDCA + PL 18 عاماً، PL 15	دوفور، 2006 [86]
فقدت 10 حالة للمتابعة (7: RSG، 3: PL). زيادة الوزن نتيجة للآثار الجانبية للعلاج انسحب 13 مريضاً. اختلافات زيادة الوزن، 3 كجم مع PIO	تحسين التنكس الدهني، لا توجد فروق في تليف أو	12 شهر	8 RSG ملجرام، 32: 31: PL	راتزوي، 2008 [88] تجربة FLIRT
لكل بروتوكول تحليل، 4- تم استبعادهم في MET	تحسين الأنسجة (إصابة الكبد والتليف)	12 شهر	30 PIO ملجرام، 37: 37: PL	ايتال، 2008 [89]
فقط 41 خزع التحليل المخبري في المتابعة. فقدان الوزن 9% مرتبطاً بتحسين الأنسجة، بغض النظر عن العلاج	عدم وجود اختلافات في تقييمها الصور المقطعية للتنكس دهني، والكيمياء الحيوية، الأنسجة	6 اشهر	2.5 MET-3 جرام، 24: عاماً؛ ضوابط، 24	هاوكيلاند، 2009 [90]
فقط 41 خزع التحليل المخبري في المتابعة. فقدان الوزن 9% مرتبطاً بتحسين الأنسجة، بغض النظر عن العلاج	تحسن مماثل في درجات التنكس الدهني، الإلتهاب والنشاط	36 أسبوعاً	فيتامين E 800 وحدة نولية + قموي 120 ملجرام × 3، 25: فيتامين E	هاريسون، 2009 [91]
لكل بروتوكول تحليل، 3 تم استبعادهم في المشورة	عدم وجود فروق في الكيمياء الحيوية أو الأنسجة	12 شهر	0.5 MET-1 جرام، 9: تقديم المشورة، 10	شيلدن، 2009 [92]
العلاج المعرفي السلوكي يهدف إلى 7-10 حالة فقدان الوزن. النتائج يقودها فقدان الوزن تمديد [88]، فقط 40 حالة متاحة في المتابعة (RSG-RSG، PL-RSG، 22، 18)	انخفضت درجة الدهون و NAS	48 أسبوعاً	العلاج المعرفي السلوكي، 21: ضوابط، 10	بروم رات، 2010 [93]
فشل PIO النتيجة الأولية، ولكن فيتامين E أفضل من PL على درجة NASH. وزيادة الوزن لها تأثير جانبي من PIO نتيجة NAS متوفرة فقط في 69 (UDCA) و 68 (PL)	لا مزيد من التحسين النسيجي بعد سنة واحدة	24 شهراً	53 RSG (RSG، RSG، 25. PL-RSG، 28)	راتزوي، 2010 [94] تجربة FLIRT 2
فشل PIO النتيجة الأولية، ولكن فيتامين E أفضل من PL على درجة NASH. وزيادة الوزن لها تأثير جانبي من PIO نتيجة NAS متوفرة فقط في 69 (UDCA) و 68 (PL)	فيتامين E أفضل من PL لكن ليس أفضل من PIO. كل من العقاقير أفضل من PL على تشحم والتهاب المفصص، وليس التليف	96 أسبوعاً	NASH (لا وجود T2DM) 30 PIO ملجرام، 87: فيتامين E، 83: 84: PL	سانتال، 2010 [95] محاكاة PIVENS
نتيجة NAS متوفرة فقط في 69 (UDCA) و 68 (PL)	UDCA أفضل من PL فقط في التهاب المفصص	18 شهراً	23 UDCA-28 ملجرام / كيلوجرام، 91: 95: PL	ليشينير، 2010 [96]
3 حالة انسحبت في كلا المجموعتين. لا فرق في النتائج الثانوية (انزيمات الكبد، موت الخلايا المبرمج، السيستوكينات)	PTX حَسَّن من درجة NAS أكثر من PL. تحسين التليف (وليس بمعدل عال) في PTX	12 شهر	400 PTX ملجرام × 3، 26: 29: PL	زين، 2011 [97]
الأنسجة كانت نتيجة ثانوية فقط	درجة NAS تحسنت في جميع الفئات. مقارنة مع PL، لم تظهر أي فائدة مع فيتامين E. أو MET	96 أسبوعاً	فيتامين E، طب الأطفال، 800 وحدة نولية، 57: 58: PL، 57: MET	لافين، 2011 [98] تجربة TONIC
زيادة في كوليسترول LDL وحكة في 23% من حالات OCA التي تمت معالجتها (مكتفة في بعض الأحيان، على نطاق واسع و / أو متداخلة في الأنشطة اليومية)	توقف ميكروالفعالية: تحسين الأنسجة (تنكس دهني، التهاب المفصص، التضخم، والتليف) في 45% OCA مقابل 21% PL	72 أسبوعاً	25 OCA ملجرام، 141: PL توقفت 142 التجربة للتوقف، 98: PL	- Neuschwander [99] 2015 تجربة FLINT
خضعت 19 حالة فقط لمتابعة خزع التحليل المخبري.	درجة النشاط NAFLD (النتائج الأولية) تحسنت بشكل ملحوظ. مثلت الأنسجة نتيجة ثانوية	سنتان	NASH مع الفيريتين العالي أو الحديد العالي، سحب عينات الدم + نمط الحياة، 21: نمط الحياة، 17	فالنتي، 2014 [100]
فقط 16 EZE و 12 PL متاحة لمتابعة الأنسجة (نتائج الثانوية). الدهون والتعبير الجيني، توجي بضعف الأكسدة من الأحماض الدهنية تطويلة السلسلة	توقف قبل الأوان ل EZE الأحداث السلبية (زيادة HbA1c). تحسن متواضع في انبساط NAFLD والباليونات	6 اشهر	10 EZE ملجرام / يوم، 17: 15: PL	تكشيتا، 2014 [101]
لا توجد آثار كبيرة على انزيمات الكبد، مقاومة الأنسولين، ايبوبينكتين، الكيراتين 18، بروتين سي التفاعلي ذو الحساسية العالية، أو حمض الهيالورونيك	في الأذرع الثلاثة، وصلت 37%، 40%، 35. 9% من الحالات نقطة النهاية الأولية (النشاط NAFLD سجل 3، لا وجود لأي تفاقم التليف)	12 شهر	1.8 EPA-E جرام، 82: 2.7 EPA-E جرام، 86: PL	سانتال، 2014 [102]
عدم وجود فروق في الأنسجة أو MR-تصلب الكبد (النتائج الثانوية)	EZE لم يكن أفضل من PL على دهون الكبد (النتيجة الأولية وتقييم التصوير بالرنين المغناطيسي)	24 أسبوعاً	10 EZE ملجرام، 25 عاماً: PL	لومبا، 2015 [103] تجربة MOZART
أنت PUFA إلى خفض دهون الكبد عن طريق اتخاذ تدابير متعددة، بغض النظر عن فقدان الوزن	PUFA لم يكن أفضل من PL على الحد من 2 نقاط NAS دون تطور التليف	1 سنة	3-PUFA جرام، 17: 17: PL	ترغو، 2015 [104]
دقة NASH، أي تفاقم للتليف يمثل النتيجة الأولية (متابعة خزع التحليل المخبري المتاحة في 23 + 22 حالة)	NASH بدقة أعلى بكثير مع (39% LIRA مقابل 9% في PL)	48 أسبوعاً (الإرشاد إلى 72)	1.8 LIRA ملجرام، 26: 26: PL	ارمسترونغ، 2015 [105] برنامج LEAN

C: نزاع التحكم، CBT: المعرفي السلوكي العلاج، E: النزاع التجريبية، EPA، الفاحلة، EZE: إنزيميب، HbA1c: الهيموغلوبين الغليكوزيلاتي، LIRA: ليراجلوتايد، MET: الميتفورمين، MR: الرنين المغناطيسي، والتصوير بالرنين المغناطيسي، NAFLD، NAS: درجة النشاط، OCA: وحمض اوبتيكلوريك، ORL: أورليستات، PIO: بيوجليتا زوني، PL: بلاسيبو، PTX: البنوكسي فيلين، PUFA: الأحماض الدهنية الغير مشبعة، RSG: روزيجليتازون،

النهج العلمي الذي يميز بين حماية غذائية و الزيادة التدريجية في التمارين الرياضية الهوائية/تدريب المقاومة [121] تفضل و يجب تصميمها فريداً. لا يوجد بيانات متوفرة لتأثيرها على المدى الطويل على التاريخ الطبيعي لمرض NAFLD.

شهرًا مع 261 خزعة إقران، فقدان الوزن المعتدل التي يسببها نمط الحياة كانت مرتبطة مع تراجع (25% NASH من مجموع الحالات) دون تفاقم التليف [120].

Table 5. Elements of a comprehensive lifestyle approach to NAFLD treatment.

النظريات الداعمة	التدخل المقترح	النتيجة
تقييد السعرات الحرارية يدفع لفقدان الوزن والحد من الدهون في الكبد، بغض النظر عن تكوين المغذيات الكبير ففي النظام الغذائي [107]	500-1000 كيلو كالوري تمثل عيب في الطاقة، اللحد على فقدان الوزن من 500-1000 جرام / أسبوع	تقييد الطاقة
يدخل نمط الحياة المكثف لمدة 12 شهرا بمتوسط 8% وفقدان الوزن يؤدي إلى انخفاض كبير في تشحم الكبد [108]	7-10% مجموع فقدان الوزن المستهدف	
زيادة الدهون الكبدية جنبا إلى جنب مع استعادة إجمالي الدهون في الجسم، ولكن يتم الاحتفاظ بمعظم التأثيرات الأيضية المفيدة ويتم تأخير التقدم إلى T2DM [109]	نهج العناية على المدى الطويل، الجمع بين النشاط البدني وفقا لمبادئ العلاج المعرفي السلوكي	
تم الإبلاغ عن التمسك بالحمية المتوسطة للحد من الدهون في الكبد على 1H-MRS، بالمقارنة مع نظام غذائي منخفض الدهون / عالي الكربوهيدرات في شكل مقارنة عكسية [110، 111]	تناول دهون منخفضة إلى معتدلة وتناول متوسط إلى عالية من الكربوهيدرات	تكوين المغذيات الكبيرة
في عموم السكان، تم الإبلاغ عن وجود علاقة بين تناول الفركتوز العالي و [9] NAFLD	نظام غذائي منخفض الكربوهيدرات مولد الكيتون أو نسبة عالية من البروتين	تناول الفركتوز
في المسح الوبائية، تناول الكحول المعتدل (أي الخمر) يرتبط بمستوى الخطر مع انخفاض معدل انتشار NAFLD، NASH وأقل من ذلك في تليف في الأنسجة [112-114]	تجنب المشروبات والأغذية التي تحتوي على سكر الفواكه	تناول الكحول
مجموع الامتثال الزامي في NASH-تليف الكبد للحد من مخاطر سرطان الكبد [115]	بدقة حفاظ على الكحول أقل من مستوى الخطر (30 جرام، الرجال، و 20 جرام للنساء)	
واقية في NAFLD، كما هو الحال في مرض الكبد أو الأسباب الأخرى، الحد من الشدة النسيجية والنتائج ذات الصلة الكبد [116]	لا توجد أي قيود تتعلق الكبد	شرب القهوة
النشاط البدني في أعقاب الجرعة يؤثر على العلاقة (الجرى) بدلا من الممارسة المعتدلة (المشي السريع) يحمل على الاستفادة الكاملة، بما في ذلك NASH والتليف [117-118]	يفضل 150-200 دقيقة / أسبوع من الأنشطة البدنية المعتدلة الهوائية في 3-5 جلسات بشكل عام (المشي السريع، التفرغ وركوب الدراجات)	التدريب / النشاط البدني
أي انخراط في النشاط البدني أو زيادة عن المستويات السابقة هو أفضل من استمرار عدم النشاط	تدريب المقاومة هو أيضا فعالة ويعزز اللياقة البدنية العضلات والعظام، مع تأثيرات على عوامل الخطر الأيضية	
	ارتفاع معدلات التعب تعزز الخمول والنعاس أثناء النهار تقلل الامتثال للممارسة الرياضية	

العلاج بالأدوية

الأساس المنطقي. العلاج بالأدوية ينبغي أن يشار له عند NASH التقدمية (سد التليف والتشمع) ولكن أيضا لمراحل متقدمة لمرض NASH مع خطر متزايد لتقدم التليف (أكبر من 50 عاما؛ السكري، ALT، MetS، متزايد [122]) أو NASH نشط مع نشاط Necroinflammatory عالي [123]. لم يختبر نواة في الوقت الحالي من المرحلة الثالثة للتجارب والتي تم الموافقة عليها من قبل الهيئات التنظيمية لمرض NASH. بالتالي، لا يوجد علاج محدد يمكن التوصية عليها بشدة و أي علاج نواتي يكون خارج التسمية (للاستعراضات شاهد [124-126]، الجدول 4). السلامة والتحمل شروط مسبقة ضروريتان لعلاج نواتي، بسبب التواكب المرضي المرتبط بمرض NASH والإفراط النواتي، و مصدر محتمل لتفاعلات دواء-دواء.

محسسات الانسولين

يوجد دلائل نادرة لفعالية نسيجية لميتوفورمين في [84,90,92] NASH. تأثير ميتوفورمين على دهون الكبد ضعيف بسبب عدم قدرته لإعادة درجات مصل الدم اريبونكتين في المدى القصير [127]. بعض البيانات قبل السريرية تدعم نشاط مضاد لتكوين الأورام بميتوفورمين على سرطان الكبد [128]. في حين أن إظهار معدلات تنخفض لمرض HCC في البشر محدودة لدراسات بائزرجي [129]

- البرامج الهيكلية التي تهدف إلى تغيير أنماط الحياة إلى حماية صحية و النشاط البدني المعتاد يوصى بهما في (C2) NAFLD
- المرضى دون NASH أو التليف ينبغي أن يتلقوا فقط الاستشارة لحماية صحية و نشاط بدني و دون علاج نواتي لحالة كبدهم (B2)
- في NAFLD في الوزن الزائد و السمنة، فإن الهدف 7-10% فقدان وزن لمعظم تدخلات أنماط الحياة، و ينتج عنه تحسين انزيمات الكبد و الأنسجة (B1)
- توصيات الحماية ينبغي أن تأخذ بعين الاعتبار تقييد الطاقة و استثناء مكونات تطور NAFLD (الأغذية المصنعة، الطعام و الشراب المضاف لها الفركتوز الزائد). تكوين المغذيات الكبيرة ينبغي أن تعدل حسب حماية البحر الأبيض المتوسط (B1)
- كلا الرياضة الهوائية و تدريب للمقاومة تخفض دهون الكبد بشكل فاعل. اختيار التدريب ينبغي أن يصمم بناء على تفضيلات المريض ليحافظ عليها على المدى الطويل (B2)

إرشادات الممارسات السريرية

- يجب الاحتفاظ بالعلاج الدوائي لمرضى NASH, بالأخص أولئك مع تليف كبير (مرحلة F2 وأعلى). المرضى مع مرض أقل شدة, ولكن في خطر عالي لتقدم المرض (مثل السكري, MetS, زيادة ALT المستمرة, necroinflammation عالي) قد أيضا يكونوا مرشحين لمنع تقدم المرض (B1)
- في حين أنه لا يمكن التوصية بحزم, بيوجليتازون (معظم البيانات فعالة, ولكن خارج التسمية وخارج T2DM) أو فيتامين هـ (سلامة أحسن وتحمل في المدى القصير) أو مزيجهما قد يستخدم في (NASH (B2)
- الفترة الزمنية التالية للعلاج غير معروفة; في المرضى مع ALT متزايد على الحد الأدنى, فإن العلاج يجب أن يتوقف إذا لم يكن هناك تخفيض في الأمينوترانسفيراز بعد 6 أشهر من العلاج; لا يمكن التوصية بالمرضى مع ALT الطبيعي في الحد الأدنى (C2)
- العقاقير لخفض الكوليسترول قد تستخدم بثقة لخفض كوليسترول-LDL ومنع مخاطر القلب والأوعية الدموية, دون فوائد أو ضرر على مرض الكبد. بالشبه فإن الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة n-3 تخفف كلا من البلازما ودهون الكبد, لكن لا يوجد بيانات لدعم استخدامها المخصوص لمرضى (NASH (B1)

تشيموكين مزوجة [CCR5/CCR2] خصوصاً وحموض دهنية/تقارن حامض الصفراء (المرارة) و عوامل مضادة للتليف (أجسام مضادة للليزل تشبه الاوكسيدين [anti-LOXL2]) أيضاً تختبر في مراحل RCTs متأخرة في NASH.

نضوب الحديد

تراكم الحديد في الكبد مرتبط مع IR, ونضوب الحديد يحسن [138] IR. في NAFLD, مستويات عالية من الفيريتين شائع, في ظل وجود تشبع ترانسفيرين متغير, مستقلة عن تعدد الأشكال الجيني من دا ترسب الأصبغة الدموية العائلية. في هؤلاء المرضى, استخدم برنامج فصد لخفض مخزون الحديد إلى نقص الحديد القريب ليحسن نتيجة NAS, دون تفاقم التليف [100], ولكن يحتاج إلى المزيد من البيانات.

NAFLD في الأطفال

في الأطفال فإن الحمية الغذائية والترب الرياضي تخفف من التشحم, ولكن لا يؤثران على التضخم, التهاب والتليف [139]. بالرغم من أن علاجات متعددة قائمة على الأنوية, مثل فيتامين هـ وميتفورمين, والمكملات الغذائية مثل البروبيوتيك وحمض اللبنيك, والكوساهيكسانويك, قد أظهرت آثار مفيدة على التضخم, التشحم والتهاب, أوران متليفة تكون صهرة للعلاج [140] والنتيجة على المدى الطويل لمرضى NASH في الأطفال تبقى ضعيفة [141].

- الحمية والنشاط البدني تحسن التشحم والتهاب الكبد في NAFLD في الأطفال, ولكن لا آثار مفيدة على التليف تم إظهارها. لا علاج بالأدوية ثبتت فعاليتها على التليف في NAFLD في الأطفال (B1)

وغير كافية لتوصيات تستند على الأدلة. إن الثيازوليدينيون هي مستقبلات بيروكسكية بتنشيط ناشر (PPAR)Y منبهات مع تأثيرات انسولين للتوعية. تجربة PIVENS قارنت جرعة قليلة من بيوجليتازون ضد فيتامين هـ ضد بواء وهمي لسنتان في المرضى بون سكري ظاهر. حسنت جرعة بيوجليتازون جميع الميزات النسيجية (إلا التليف) وحقق حل لمرضى NASH في كثير من الأحيان أكثر من البواء الوهمي [95]. الفائدة النسيجية حدثت مع تحسين ALT وتصحيح IR الجزئي. نتائج متقاربة تم ذكرها في اثان من RCTs أصغر وأقصر [85,89]. أما العلاج لفترة طويلة باستخدام روزجليتازون, إلى سنتان تقريباً, لم يظهر أي تحسينات نسيجية [88,94], بالرغم من أنها لم تختبر رسمياً مع بيوجليتازون. التأثيرات الجانبية للجليتازون مقلقة: زيادة الوزن, كسور العظام عند النساء و ناراً فشل القلب الاحتقاني. على الرغم من السلامة والتحمل الشخصي, فيمكن استخدام بيوجليتازون على مرضى NASH المختارين, خاصة في T2DM عندما يكون للبواء مفيد. محاكيات انكراتين, بناء على تفاعل الجلوكوز والانسولين قد أظهرت نتائج إيجابية في دراسات ما قبل التسويق على انزيمات الكبد [130]. تجربة أولية صغيرة لحقنات ليراجلوتايد اليومية للقت بالنتيجة النسيجية لتخفيف NASH بدون تليف يزيد سوءاً [105].

مواد مضادة للأوكسدة, وافي خلوي وعوامل خفض الدهون في تجربة PIVENS, فيتامين هـ (800 IU/day) حسنت من التشحم, التهاب والتضخم وأنتج حل لمرضى NASH في 36% من المرضى (21% في النزاع الوهمي) [95]. انخفاض ALT المرتبط مع تحسين نسيجي وغير المستجيبين نسيجياً لم يفضوا من [131] ALT. في تجربة TONIC على الأطفال [98], فإن فيتامين هـ فشل في خفض انزيم الأمينوترانسفيراز, التشحم والتهاب, ولكن حسن التضخم وضاعف معدل إزالة NASH ضد العلاج الوهمي. هذه النتائج تتناقض مع تجارب سابقة, التي كانت معظمها سلبية في كلامن الكبار والأطفال. يقلق بشأن السلامة على المدى الطويل لفيتامين هـ أساساً بزيادة في معدل الوفيات الكلي [132], وفي سكتة دماغية نزفية [133] وسرطان البروستات في الذكور الأكبر من 50 عاماً [134]. يمكن استخدام فيتامين هـ في مرضى NASH الذين ليسوا مصابين بالتشمع أو السكري ولكن يحتاج إلى دراسات مزيدة قبل إجراء توصية حازمة.

تم التحقيق في حمض الأورسووكسيكوليك في عدة RCTs, في جرعات مختلفة وإلى ما يقارب سنتان, ولكن فقط أظهر تحسينات بيوكيميائية ولا تحسينات نسيجية [83,87,96].

مستقبل ناهض اصطناعي Farnesoid X, حمض اوبيتيكوليك, حسن من IR في [135] T2DM. في المرحلة IIB في تجربة FLINT, تم تحسين جميع أوران NASH مع تحسين التليف خلال 72 أسبوعاً باستخدام حمض اوبيتيكوليك في مرضى NASH دون التشحم [99]. المشاكل الأساسية بالسلامة والتحمل كانت زيادة البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)-الكوليسترول والحكة.

بيانات أولية من دراسات صغيرة أو غير محكمة اقترحت أن حموض دهنية غير مشبعة (PUFA) (n-3) قد تخفف من دهون الكبد [136], ولكن تجربتان لاختبار نتائج PUFA النسيجية كانت سلبية [102,104]. بيانات متوفرة عن البنتوكسيفيلين وأورليستات محدودة أو غير حاسمة [86,91,97]. أيضاً, بيانات عن أنوية خافضة للشموم ضعيفة, تجارب جديدة مع انزيمات كانت سلبية [101,103], بينما العقاقير الخفضة للكوليسترول لم تختبر كفاية. استخدامهم في NAFLD آمن, دون خطر زائد لتسمم الكبد, وقد تخفف بشكل كبير ترانسفيراز الأمينية [137]. وكلاء جديدة واعدة مع خصائص ضد التهاب مكافحة للتليف وواعية للانسولين (منبهات مزوجة PPAR α/γ , مستقبلات

عملية جراحية لعلاج البدانة (التمثيل الغذائي)

يعلن فاليريونوبيلي انه ليس لديه أي شيء لكشف عنه فيما يتعلق بالتمويل أو تضارب المصالح فيما يتعلق بهذا المخطوط.

يعلن فلاد راتزيو انه كان مستشاراً / ناصحاً، بالإضافة إلى أنه كان عضواً في المجلس الاستشاري، جينفيت، روش الصيدلة.

يعلن هيربرت تيلج انه ليس لديه أي شيء لكشف عنه فيما يتعلق بالتمويل أو تضارب المصالح فيما يتعلق بهذا المخطوط.

تلقى مايكل روين دعم البحوث وشارك في تجارب سريرية لبورنغير إنغلهام، نوفارتيس فارما وسانوفي أفنتيس ألمانيا. لقد كان مستشاراً / ناصحاً للمعهد جوتنه ديناميكس، سانوفي أفنتيس ألمانيا وشركة ميرك. وقد استكمل المحاضرات التي ترعاها لايلى ليلي ونوفو نورديسك. تلقت أماليا جاستاديللي دعم البحوث من Amylin- BMS - أسترا زينيكا وكان مستشاراً / ناصحاً لشركة روش، ايلي-ليلى وسانوفي أفنتيس.

تعلم هانيل-يارفين أنها ليس لديها أي شيء لكشف عنه فيما يتعلق بالتمويل أو تضارب المصالح فيما يتعلق بهذا المخطوط.

تعلم فريتر شيك أنها ليس لديها أي شيء لكشف عنه فيما يتعلق بالتمويل أو تضارب المصالح فيما يتعلق بهذا المخطوط.

يعلن روبرتو فيتور أنه كان مستشاراً / ناصحاً وكذلك قد تلقى منحة / دعم البحوث من شركة سانوفي أفنتيس. بالإضافة إلى ذلك فقد أكمل المحاضرات التي ترعاها لنوفونورديسك، وسانوفي أفنتيس وأسترا زينيكا.

تعلم جيما فروهبيك أنها عضو في مجلس نوفو نورديسك العلمي للسمنة للاتصالات العالمية الاستشارية.

تعلم بزييث ملثوس-فليجن أنها لا تملك أي شيء للكشف عنه فيما يتعلق بالتمويل وتضارب المصالح فيما يتعلق بهذا المخطوط.

الشكر والتقدير

نود أن نشكر مراجعي هذه الإرشادات للممارسات السريرية لوقتهم و مراجعتهم الحاسمة: الدكتورة الجامعية اليسابيتا بوغيانيسي (قسم العلوم الطبية، جامعة تورين، تورين، إيطاليا)، الدكتورة الجامعية هيلينا كورتيز-بينتو (Unidade de Nutrição e Metabolismo, Faculdade de Medicina de Lisboa, ليزبون، البرتغال) و الدكتور ستيفين هاريسون (مركز بروك الطبي العسكري، سان أنتونيو، تكساس، الولايات المتحدة).

البيانات المكملة

يمكن إيجاد البيانات المكملة في النسخة الإلكترونية <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

References

- [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.

في المرضى الذين لا يستجيبون لتغيير نمط الحياة والعلاج الدوائي، عملية جراحية لعلاج البدانة خيار لخفض الوزن ومضاعفات أيضية، مع نتائج مستقرة على المدى الطويل [142]. علامات بديلة تؤشر أن عملية جراحية لعلاج البدانة فعال على ضرر كبدي مرتبط بمرض NAFLD، ويوجد أيضاً أدلة أولية لنيكروانفلاميشن و تليف محسن [143]. دراسة جماعية حديثة مع متابعة لسنة كاملة أكدت أن فقدان الوزن المرتبط بالعملية الجراحية لعلاج البدانة مسح NASH بنسبة 85% من المرضى وحسنت التليف في 34% [144]، بالرغم من أن الأدلة المحتملة ينبغي أن تكون متوازنة ضد مضاعفات ما قبل وبعد الجراحة. لا يوجد بيانات مؤكدة متوفرة على آثار المقارنة لإجراءات لعلاج البدانة على دهون الكبد.

• من خلال تحسين السمعة و السكري، العملية الجراحية لعلاج البدانة (التمثيل الغذائي) يخفض من دهون الكبد و من المرجح أن تقلل من تقدم NASH ; بيانات محتملة أظهرت تحسين في جميع أورام نسيجية في NASH، بما فيها التليف (B1)

زراعة الكبد

NAFLD المرتبط بتليف كبدي هي من بين أكبر ثلاثة مؤشرات لزراعة الكبد. النجاة ثلاث و خمس سنوات ليس مختلفا في NAFLD ضد بدون NAFLD ; يحمل NAFLD خطر أعلى للوفاة من مضاعفات في القلب و الأوعية الدموية و تعفن الدم، بينما خطر فشل التطعيم أقل [145,146]. معدل الوفاة الكلي مرتبط مع BMI و السكري، مع 50% من الحالات مع BMI أكثر من 35 كغ/م² تنتهي بالوفاة بعد سنة واحدة من الزراعة [147]. فشل الزراعة (10% و 45% عند 10 و 20 سنة على التوالي [148]) في المرضى الذين يعانون من السمعة المفرطة نادرا ما تكون مرتبطة مع تليف الكبدي المتكرر في (2%—) NASH [146].

• إن زراعة الكبد إجراء مقبول في مرضى NASH مع مرض كبد في الرحلة النهائية، مع البقاء على قيد الحياة مقارنة مع مؤشرات أخرى، بالرغم من معدل وفيات القلب و الأوعية الدموية الأعلى. مرضى NASH مع فشل كبد أو HCC أو الاثنان معا مرشحين لزراعة الكبد (A1)

تضارب المصالح

تعلم جوليو مارشيسيني انها ليس لديها أي شيء لكشف عنه فيما يتعلق بالتمويل أو تضارب المصالح فيما يتعلق بهذا المخطوط

يعلم كريستوفر دي ، انه كان مستشاراً / ناصحاً لمختبرات ألوت و جيفين وقد أكمل المحاضرات التي ترعاها مختبرات ألوت.

تعلم جان فرانسيس بوفور انها كانت مستشاراً / ناصحاً لأنترسبيت جيفين. يعلم علي جاناباي أنه لا يملك أي شيء لكشف عنه فيما يتعلق بالتمويل أو تضارب المصالح فيما يتعلق بهذا المخطوط.

- [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;132:112–117.
- [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, Sevenpiper 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, Biredinc 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, Bartuli 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 non-alcoholic 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, Ratziu 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 Hígado. 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 cyokeratin-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 cyokeratin-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, Merrerouche 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, Pisticis 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 non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 2015;21:739–746.

Clinical Practice Guidelines

- [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 fibrosing-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 increased 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, Orholm 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] Hafliadottir 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, Conchola M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Non-alcoholic 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] Ratzliff 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 Volkman 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] Ratziu 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 nonalcoholic 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-eicosapentanoic 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, Ratziu 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 M. 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, Greenon 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, Hanouneh 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 nonalcoholic 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] Ratziu 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.

Clinical Practice Guidelines

- [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, Charatcharoenwitthaya 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, Leteurtre 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] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre 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.