

# Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver (EASL)\*, European Association for the Study of Diabetes (EASD) y European Association for the Study of Obesity (EASO)

## Introducción

La Guía de Práctica Clínica propone recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y es el resultado de un esfuerzo conjunto de la European Association for the Study of the Liver (EASL), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la European Association for the Study of Obesity (EASO). En ella se actualiza la declaración de posicionamiento basada en la EASL Special Conference de 2009 [1].

Los datos en los que se basa se han obtenido a través de una amplia búsqueda en PubMed hasta abril de 2015. A las declaraciones finales se les atribuye un grado según el nivel de la evidencia y la fuerza de la recomendación, que puede ajustarse en función de las regulaciones locales y/o las capacidades de los equipos (Ta-

bla 1) [2]. Concretamente, los exámenes de detección de la EHGNA en la población expuesta al riesgo deben realizarse según el contexto de recursos disponibles, teniendo en cuenta la carga que suponen para los sistemas de asistencia sanitaria nacionales y la limitación actualmente existente en cuanto a tratamientos eficaces. El documento pretende tener una utilidad práctica, a la vez que hacer avanzar la investigación y el conocimiento existente sobre la EHGNA en los adultos, con una referencia específica a la EHGNA pediátrica siempre que ello sea necesario. El objetivo último es mejorar la asistencia de los pacientes y la concienciación respecto a la importancia de la EHGNA, así como prestar ayuda a las partes interesadas en el proceso de toma de decisiones mediante el aporte de datos basados en la evidencia, lo cual tiene en cuenta también la carga que supone el tratamiento clínico para los sistemas de asistencia sanitaria.

## Definición

La EHGNA se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa hepática, que se asocia a una resistencia a la insulina (RI), y se define por la presencia de esteatosis en > 5% de los hepatocitos según lo indicado por el análisis histológico o por una fracción grasa de densidad protónica (que proporciona una estimación aproximada de la fracción de volumen de material graso presente en el hígado) > 5,6% según lo indicado por la espectroscopia de resonancia magnética protónica (<sup>1</sup>H-MRS) o la resonancia magnética (RM) selectiva de grasa/agua cuantitativa. La EHGNA incluye dos trastornos anatomopatológicamente diferentes, que tienen pronósticos distintos: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); esta última abarca un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, del que forman parte la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) (Tabla 2).

El diagnóstico de la EHGNA exige descartar tanto las causas secundarias como el consumo diario de alcohol  $\geq$  30 g en los varones y  $\geq$  20 g en las mujeres [1]. Un consumo de alcohol por encima de estos límites indica una hepatopatía alcohólica. La relación entre el alcohol y la lesión hepática depende de varios cofactores (tipo de bebida alcohólica, patrones de consumo, duración de la exposición, susceptibilidad individual/genética), lo cual hace que los umbrales cuantitativos simples sean, al menos en parte, arbitrarios. Concretamente, los pacientes que consumen cantidades moderadas de alcohol pueden presentar de todos modos una predisposición a la EHGNA si tienen factores de riesgo metabólicos. Es de destacar que las repercusiones globales de los factores de riesgo metabólicos en la aparición de la esteatosis parecen ser mayores que las que tiene el alcohol en estos pacientes [3]. El diagnóstico definitivo de la EHNA requiere una biopsia hepática.

Recibido el 4 de noviembre de 2015; aceptado el 4 de noviembre de 2015

\*Autoría: coordinador de la EASL: Giulio Marchesini; miembros del panel: Christopher P. Day, Jean-François Dufour, Ali Canbay, Valerio Nobili, Vlad Ratziu, Herbert Tilg; coordinador de la EASD: Michael Roden; miembros del panel: Amalia Gastaldelli, Hannele Yki-Järvinen, Fritz Schick; coordinador de la EASO: Roberto Vettor; miembros del panel: Gema Frühbeck, Lisbeth Mathus-Vliegen.

\*Correspondencia: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Suiza.

Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu.

Esta Guía fue elaborada por la EASL, la EASD y la EASO, y se publica simultáneamente en *Journal of Hepatology*, *Diabetologia* y *Obesity Facts*.

Abreviaturas: ALT, alanina transaminasa; CAP, parámetro de atenuación controlada; CCR, receptor de quimiocina; CHC, carcinoma hepatocelular; CK-18, fragmentos de citoqueratina-18; DMT2, diabetes mellitus tipo 2; EASD, European Association for the Study of Diabetes; EASL, European Association for the Study of the Liver; EASO, European Association for the Study of Obesity; ECA, ensayos controlados aleatorizados; ECO, ecografía; ECV, enfermedad cardiovascular; EHGNA, enfermedad por hígado graso no alcohólico; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; ELF, fibrosis hepática intensificada; ERC, enfermedad renal crónica; F, estadio de fibrosis; FIB-4, calculadora de fibrosis 4; FLI, índice de hígado graso; HbA1c, hemoglobina A1c glucosilada; HDL, lipoproteínas de alta densidad; HGNA, hígado graso no alcohólico; HOMA-IR, evaluación de modelo homeostático de la resistencia a la insulina; IFG, alteración de la glucemia en ayunas; IMC, índice de masa corporal; LDL, lipoproteínas de baja densidad; MRS, espectroscopia de resonancia magnética; NAS, puntuación de actividad de EHGNA; NFS, puntuación de fibrosis de EHGNA; PNHS, puntuación histológica de la EHGNA pediátrica; PNPLA3, dominio de fosfolipasa de tipo patatina 3; PPAR, receptor activado por proliferador de peroxisoma; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; RI, resistencia a la insulina; RM, resonancia magnética; SAF, esteatosis, actividad y fibrosis; SMet, síndrome metabólico; SOG, sobrecarga oral de glucosa; TC, tomografía computarizada; TM6SF2, superfamilia 2 transmembrana 6; UDCA, ácido ursodesoxicólico; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo



### Disclaimer:

**Tabla 1. Grado de evidencia utilizado para la Guía de Práctica Clínica de la EASL-EASD-EASO sobre la EHGNA** (adaptado del sistema GRADE [8]).

Grados de evidencia	Comentarios	Símbolo
Calidad alta	Es muy improbable que una mayor investigación modifique la confianza atribuida a la estimación del efecto	A
Calidad moderada	Es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla	B
Calidad baja o muy baja	Es muy probable que una mayor investigación suponga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla. Toda estimación del efecto es incierta	C
Grado de la recomendación	Comentarios	Símbolo
Está justificada una recomendación fuerte	Los factores que inflúan en la fuerza de la recomendación fueron la calidad de la evidencia, los resultados de presunta importancia para el paciente y el coste	1
Recomendación más débil	Variabilidad en preferencias y valores o mayor incertidumbre: más probable que esté justificada una recomendación débil. La recomendación se hace con menor certidumbre, mayor coste o consumo de recursos superior	2

**Tabla 2. Espectro de la EHGNA y enfermedades concurrentes.**

Enfermedad	Subclasificación	Enfermedades concurrentes más frecuentes
EHGNA*	<b>HGNA</b> • Esteatosis pura • Esteatosis e inflamación lobulillar leve	° EHGA-Enfermedad por hígado graso alcohólico ° Enfermedad por hígado graso inducida por fármacos ° Enfermedad por hígado graso asociada al virus de la hepatitis C (genotipo 3) ° Otras • Hemocromatosis • Hepatitis autoinmune • Enfermedad celíaca • Enfermedad de Wilson • A/hipobetalipoproteinemia lipoatrofia • Hipopituitarismo, hipotiroidismo • Inanición, nutrición parenteral • Errores del metabolismo congénitos (enfermedad de Wolman [déficit de lipasa ácida lisosómica])
	<b>EHNA</b> • EHNA inicial: fibrosis inexistente o leve (F0-F1) • EHNA fibrosa: fibrosis significativa (≥ F2) o avanzada (≥ F3, con formación de puentes) • EHNA-Cirrosis (F4) Carcinoma hepatocelular^	

\*También denominada EHGNA primaria y asociada a factores de riesgo metabólicos/componentes del síndrome metabólico:

1. Perímetro de cintura ≥ 94/≥ 80 cm en varones/mujeres caucásicos.
2. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o en tratamiento para la hipertensión.
3. Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/L) o en tratamiento para la DMT2.
4. Triacilglicerol en suero > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/L).
5. Colesterol HDL < 40/50 mg/dl en varones/mujeres (< 1,0/< 1,3 mmol/L).

° También denominada EHGNA secundaria. Obsérvese que la EHGNA primaria y secundaria pueden coexistir en determinados pacientes. También la EHGNA y la EHGA pueden coexistir en individuos con factores de riesgo metabólicos y hábitos de consumo de alcohol por encima de los límites seguros.

^ Puede producirse en ausencia de cirrosis y signos histológicos de EHNA, pero con factores de riesgo metabólicos que sugieran una EHNA "quemada".

Recomendaciones

- En los pacientes con RI y/o factores de riesgo metabólicos (es decir, obesidad o síndrome metabólico [SMet]) deben llevarse a cabo exploraciones diagnósticas para establecer el diagnóstico de la EHGNA, que se basa en la demostración de un exceso de grasa hepática (**A1**)
- En los individuos con esteatosis deben realizarse exámenes de detección sistemática de posibles causas secundarias de la EHGNA, incluida una evaluación cuidadosa del consumo de alcohol. La interacción entre el consumo de cantidades moderadas de alcohol y los factores metabólicos en el hígado graso es un aspecto que debe considerarse en todos los casos (**A1**)
- Pueden coexistir también con la EHGNA otras hepatopatías crónicas que deberán identificarse, puesto que su presencia podría comportar una lesión hepática más grave (**B1**)

Prevalencia e incidencia

La EHGNA es el trastorno hepático más frecuente en los países occidentales, y afecta a un 17-46% de los adultos, con diferencias según el método diagnóstico empleado, la edad, el sexo y el origen étnico [4]. Su frecuencia es paralela a la prevalencia del SMet y sus componentes, que aumentan también el riesgo de desarrollar una enfermedad más avanzada, tanto en los adultos como en los niños. La EHGNA se da también en un 7% de las personas de peso normal (delgadas) [5], con una mayor frecuencia en las mujeres, a una edad más temprana y con enzimas hepáticas normales. No obstante, su hepatopatía puede ser progresiva [6].

Las determinaciones de la incidencia de la EHGNA son escasas. Se ha descrito una cifra de 20-86/1000 años-persona basada en la elevación de enzimas hepáticas y/o en la ecografía (ECO), y de 34/1.000 por año según la <sup>1</sup>H-MRS [7].

La necesidad de practicar exámenes de detección sistemática de la EHGNA en la comunidad ha sido puesta en duda, dados los elevados costes directos e indirectos, el bajo valor predictivo de las pruebas no invasivas, los riesgos de la biopsia hepática y la carencia de tratamientos eficaces [8]. Sin embargo, la forma progresiva de la EHGNA (es decir, la EHNA), en especial cuando se asocia a una fibrosis avanzada, debe identificarse en los pacientes en riesgo (edad > 50 años, diabetes mellitus tipo 2 [DMT2] o SMet), puesto que tiene consecuencias pronósticas. Se espera con gran interés la aparición de estudios de coste-utilidad validados sobre los programas amplios de detección sistemática. De forma análoga, aunque se produce un cierto agrupamiento familiar, generalmente no se recomienda un examen de detección sistemática en los familiares, con la excepción de los casos con historia de enfermedades hereditarias definidas (por ejemplo, déficit de lipasa ácida lisosómica).

Recomendaciones

- En todos los individuos con esteatosis debe realizarse un examen de detección sistemática para identificar la posible presencia de las manifestaciones del SMet, con independencia de los valores de las enzimas hepáticas. En todos los individuos con anomalías persistentes de las enzimas hepáticas debe practicarse un examen de detección sistemática de la EHGNA, puesto que esta es la principal causa de la presencia inesperada de una elevación de las enzimas hepáticas (**A1**)

- En los individuos con obesidad o SMet, el examen de detección sistemática de la EHGNA mediante la determinación de las enzimas hepáticas y/o la ecografía debe formar parte del estudio diagnóstico ordinario. En los individuos de alto riesgo (edad > 50 años, DMT2, SMet) es recomendable la identificación de los casos de enfermedad avanzada (es decir, EHNA con fibrosis) (A2)

## Patogenia: Estilo de vida y genes

La alimentación rica en calorías, el exceso de grasas (saturadas), los carbohidratos refinados, las bebidas azucaradas con azúcar, el consumo elevado de fructosa y la dieta occidental [9] se han asociado al aumento de peso y la obesidad, y más recientemente a la EHGNA. Un consumo elevado de fructosa puede aumentar el riesgo de EHNA y fibrosis avanzada, aunque en esta asociación puede haber un factor de confusión debido al consumo excesivo de calorías o a los estilos de vida poco saludables y la conducta sedentaria [10], que son más frecuentes en los pacientes con EHGNA [11].

## Recomendaciones

- Los estilos de vida poco saludables desempeñan un papel en la aparición y la progresión de la EHGNA. La evaluación de los hábitos alimentarios y de la actividad física es parte integrante de los exámenes completos de detección sistemática de la EHGNA (A1)

Se han identificado varios modificadores genéticos de la EHGNA [12], pero son pocos los que han sido validados de manera sólida (Tabla 1 del Suplemento). La asociación genética mejor caracterizada es la que existe con el *PNPLA3*, que se identificó inicialmente en estudios de asociación de genoma completo y fue corroborada en múltiples cohortes y grupos étnicos en los que constituye un modificador de la gravedad de la EHGNA en todo el espectro histológico del trastorno [13,14]. Recientemente, se ha descrito que el gen *TM6SF2* es otro modificador de la enfermedad [15,16], y ello puede tener utilidad clínica para facilitar la estratificación del riesgo de morbilidad de causa hepática frente a la cardiovascular.

La variante rs738409 del *PNPLA3* confiere también una susceptibilidad al trastorno y afecta al patrón histológico de la EHGNA y la fibrosis en los niños y adolescentes obesos [17]. Se ha elaborado una puntuación de riesgo de EHNA basada en cuatro polimorfismos que ha sido validada en niños obesos con elevación de las enzimas hepáticas [18].

## Recomendaciones

- Los portadores de las variantes génicas I148M del gen *PNPLA3* y E167K del gen *TM6SF2* presentan un contenido superior de grasa hepática y tienen un mayor riesgo de desarrollar EHNA. La EHGNA debida a estas variantes no se asocia sistemáticamente a manifestaciones de resistencia a la insulina. Puede contemplarse una determinación del genotipo en pacientes seleccionados y en los estudios clínicos, pero no se recomienda su empleo sistemático (B2)

## Biopsia hepática

La biopsia hepática es esencial para el diagnóstico de la EHNA y es la única técnica que permite diferenciar de manera fiable el HGNA debido a una EHNA, a pesar de las limitaciones que comporta la variabilidad en el muestreo [19].

El HGNA incluye: a) esteatosis sola, b) esteatosis con inflamación lobulillar o portal, sin degeneración balonizante, o bien c) esteatosis con degeneración balonizante pero sin inflamación [20]. El diagnóstico de la EHNA requiere la presencia conjunta de esteatosis, degeneración balonizante e inflamación lobulillar [20-22]. Otras características histológicas que pueden observarse en la EHNA, pero que no son necesarias para el diagnóstico son: inflamación portal, infiltrados de polimorfocitos, cuerpos de Mallory-Denk, cuerpos apoptóticos, núcleos vacuolados claros, esteatosis microvacuolar y megamitocondrias. Con frecuencia hay también una fibrosis perisinusoidal, pero esta no forma parte de los criterios diagnósticos; el término EHNA "límite" (*borderline*) es confuso, innecesario, y debiera abandonarse. El algoritmo FLIP de designación prospectiva aumenta la coincidencia entre observadores y define con precisión el grado de degeneración balonizante [22]. El término "EHNA quemada" (*burned-out*) describe la regresión de la enfermedad avanzada (esteatosis, inflamación o degeneración balonizante) en pacientes con exposición a factores de riesgo metabólicos.

El sistema de puntuación NAS (puntuación de actividad de EHGNA) no debe utilizarse para el diagnóstico de la EHNA sino para la evaluación de la gravedad de la enfermedad, una vez establecido el diagnóstico mediante la evaluación histológica global. Aunque la NAS está correlacionada con la aminotransferasa y con la evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) [23], estos parámetros tienen un valor pronóstico bajo [24]. La puntuación SAF (esteatosis, actividad y fibrosis) [22] es una alternativa que tiene una buena reproducibilidad y proporciona una descripción más exacta y completa. Los estadios de la fibrosis se basan en la clasificación de Kleiner [21] (utilizada en un patrón simplificado en la SAF) [22].

En los niños, la EHNA presenta muchas de las manifestaciones observadas en los adultos, a pesar de que la distribución de las lesiones puede ser diferente. La inflamación portal es una característica frecuente, pero puede observarse también en los adultos con una enfermedad más grave [25]. La degeneración balonizante hepatocelular y los cuerpos de Mallory-Denk se observan tan solo de forma esporádica en la EHNA pediátrica, y en esta hay un predominio de la inflamación crónica de origen portal [21]. Basándose en el patrón histológico distintivo, se ha validado una puntuación histológica específica (puntuación histológica de la EHGNA pediátrica – PNHS) para una mejor clasificación de los niños con/sin EHNA [26].

## Evaluación no invasiva

Los marcadores no invasivos deben tener como objetivo: i) en el ámbito de la atención primaria, identificar el riesgo de EHGNA en los individuos con un riesgo metabólico elevado; ii) en el ámbito de la asistencia secundaria y terciaria, identificar a los individuos con un peor pronóstico, por ejemplo, los que tienen una EHNA grave; iii) vigilar la progresión de la enfermedad; iv) predecir la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Si se alcanzan estos objetivos se podría reducir la necesidad de realizar biopsias hepáticas.

Esteatosis

**Fundamentos.** La esteatosis debe documentarse siempre que se sospeche una EHGNA como enfermedad primaria o como trastorno coexistente. Su presencia predice también la aparición futura de diabetes mellitus, eventos cardiovasculares e hipertensión arterial. En la práctica clínica, la cuantificación del contenido de grasa carece de interés, excepto como un indicador indirecto de la eficacia del tratamiento y, por tanto, no suele recomendarse.

En un paciente individual, sobre todo en centros de nivel terciario, la esteatosis debe identificarse mediante técnicas de imagen, preferiblemente la ecografía, ya que es más accesible y barata que la RM, la cual constituye el patrón de referencia (Tabla 2 del Suplemento). La ecografía tiene una sensibilidad limitada y no detecta de manera fiable la esteatosis cuando es < 20% [27,28] o en los individuos con un índice de masa corporal (IMC) elevado (> 40 kg/m<sup>2</sup>) [29]. A pesar de su dependencia del operador, la ecografía (o la tomografía computarizada [TC] o la RM) diagnóstica con seguridad la esteatosis moderada o grave y aporta una información hepatobiliar adicional, por consiguiente, debe aplicarse como exploración diagnóstica de primera línea. Sin embargo, en los estudios de detección sistemática a mayor escala, se prefiere el empleo de biomarcadores séricos, puesto que la disponibilidad y el coste de las exploraciones de imagen afectan de manera importante a la viabilidad de su empleo (Tabla 3 del Suplemento). Las puntuaciones mejor validadas de la esteatosis son el índice de hígado graso (FLI), el SteatoTest® y la puntuación de hígado graso de la EHGNA; todas ellas han sido validadas externamente en la población general o en individuos con obesidad de grado 3 y predicen de manera variable los resultados metabólicos, hepáticos y cardiovasculares o la mortalidad. Estas puntuaciones se asocian a la RI y predicen de manera fiable la presencia, pero no la gravedad, de la esteatosis [30]. Otra técnica de imagen, el parámetro de atenuación controlada (CAP), permite diagnosticar la esteatosis, pero tiene una capacidad limitada de discriminación de los grados histológicos y no se ha realizado ningún estudio de comparación con la esteatosis medida con <sup>1</sup>H-MRS. Además, los datos de comparación del CAP con la ecografía no son concluyentes. Por tanto, son necesarios más datos para poder definir el papel desempeñado por el CAP.

Recomendaciones

- La ecografía es la exploración de primera línea para el diagnóstico por la imagen de la EHGNA, puesto que aporta una información diagnóstica adicional (A1)
- En todos los casos en los que no se disponga de exploraciones de imagen o su uso no sea factible (por ejemplo, en estudios epidemiológicos amplios), los biomarcadores séricos y las puntuaciones son una alternativa aceptable para el diagnóstico de la esteatosis (B2)
- La estimación cuantitativa de la grasa hepática tan solo puede obtenerse mediante la <sup>1</sup>H-MRS. Esta técnica es útil en los ensayos clínicos y en los estudios experimentales, pero resulta costosa y no se recomienda su empleo en el ámbito clínico (A1)

Esteatohepatitis, EHNA

**Fundamento.** El diagnóstico de la EHNA aporta una información pronóstica importante e indica un aumento del riesgo de progresión a

la fibrosis, cirrosis y, posiblemente, comorbilidades hepáticas (CHC). También puede motivar un seguimiento más estricto y tal vez una mayor necesidad de un tratamiento más intensivo.

Los datos clínicos, bioquímicos o de imagen no permiten diferenciar la EHNA de la esteatosis [31,32]. Los fragmentos de citoqueratina-18 (CK-18), que se generan durante la muerte celular (fragmentos M65) o la apoptosis (fragmentos M30), tienen una exactitud modesta en el diagnóstico de la EHNA (sensibilidad del 66%, especificidad del 82%) [33,34]. Los cambios observados en los CK-18 son paralelos a la mejora histológica, pero no dan mejores resultados que la alanina transaminasa (ALT) en la identificación de los pacientes con respuesta histológica [35]. Hasta la fecha, las pruebas no invasivas no han sido validadas para el diagnóstico de la EHNA.

Recomendaciones

- La EHNA debe diagnosticarse mediante una biopsia hepática que muestre la presencia de esteatosis, degeneración balonzante hepatocitaria e inflamación lobulillar (A1)

Fibrosis

**Fundamento.** La fibrosis es el factor pronóstico más importante en la EHGNA y se correlaciona con los resultados hepáticos y la mortalidad [24]. La presencia de una fibrosis avanzada identifica a los pacientes en los que es necesario llevar a cabo un estudio hepatológico detallado, incluido el empleo, evaluado de forma individual, de una biopsia de confirmación y de tratamientos intensivos. También se requiere una vigilancia de la progresión de la fibrosis a intervalos de tiempo variables.

Hay muchos marcadores séricos que han mostrado una exactitud diagnóstica aceptable, según lo indicado por un área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) > 0,8 (Tabla 3 del Suplemento) [32]. La NFS (puntuación de fibrosis de EHGNA) y la calculadora de fibrosis 4 (FIB-4) han sido validadas externamente en poblaciones con EHGNA de orígenes étnicos diferentes, con resultados uniformes. La NFS, la FIB-4, la ELF (fibrosis hepática intensificada) y el FibroTest® predicen la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad de causa hepática. La NFS predice la incidencia de diabetes, y los cambios de la NFS se asocian a la mortalidad. Estas pruebas alcanzan los mejores resultados en la distinción de la fibrosis avanzada (≥ F3) frente a la no avanzada, pero no para diferenciar la fibrosis significativa (≥ F2) o de cualquier grado (≥ F1) de la ausencia de fibrosis [36]. Es importante señalar que los valores predictivos negativos (VPN) para descartar una fibrosis avanzada son superiores a los correspondientes valores predictivos positivos (VPP) [36,37]; en consecuencia, las pruebas no invasivas pueden usarse de manera fiable para una estratificación de primera línea del riesgo, con objeto de descartar la presencia de una enfermedad grave. Sin embargo, los valores predictivos dependen de las tasas de prevalencia y la mayoría de estos estudios se han realizado en centros terciarios, en los que la probabilidad pre-test de una fibrosis avanzada es superior a la existente en la comunidad.

De entre las técnicas de imagen, la elastografía transitoria obtiene mejores resultados para la cirrosis (F4) que para la fibrosis avanzada (F3). La elastografía alcanza una tasa de resultados falsos positivos superior a la de resultados falsos negativos y un VPN más alto que el VPP [38], por consiguiente, su capacidad de diagnosticar la fibrosis con formación de puentes o la cirrosis es insuficiente para la toma de decisiones clínicas. El principal inconveniente

## Guías de práctica clínica

niente de la elastografía transitoria es que sus resultados son poco fiables en presencia de un IMC y/o un grosor del pliegue torácico elevados. En una serie europea no seleccionada, hasta un 20% de las exploraciones produjeron resultados poco fiables [39], sobre todo en la EHGNA en individuos obesos [38]. La sonda XL debe usarse en los pacientes para reducir el porcentaje de fallos, que continúa siendo elevado (35%) [40].

No hay consenso respecto a los umbrales o las estrategias a utilizar en la práctica clínica para intentar evitar la biopsia hepática [32]. Algunos de los datos existentes sugieren que la combinación de la elastografía con marcadores séricos proporciona mejores resultados que cualquiera de los dos métodos por sí solos [41]. Es importante señalar la urgente necesidad de datos de estudios longitudinales que correlacionen los cambios de la gravedad histológica con los de los parámetros obtenidos de forma no invasiva.

### Recomendaciones

- Los biomarcadores y las puntuaciones de la fibrosis, así como la elastografía transitoria, son métodos no invasivos aceptables para la identificación de los casos de bajo riesgo de fibrosis avanzada/cirrosis (**A2**). La combinación de biomarcadores/puntuaciones con la elastografía transitoria podría aportar una exactitud diagnóstica adicional y podría evitar la realización de un cierto número de biopsias hepáticas diagnósticas (**B2**)
- La vigilancia de la progresión de la fibrosis en la práctica clínica puede basarse en una combinación de biomarcadores/puntuaciones y elastografía transitoria, aunque esta estrategia está pendiente de validación (**C2**)
- La identificación de la fibrosis avanzada o la cirrosis mediante biomarcadores séricos/puntuaciones y/o elastografía es menos exacta y requiere una confirmación mediante biopsia hepática según el contexto clínico (**B2**)
- En pacientes seleccionados con un riesgo elevado de progresión de la hepatopatía, la vigilancia debe incluir una nueva biopsia hepática después de un seguimiento de al menos 5 años (**C2**)

### Pruebas no invasivas en la EHGNA pediátrica

El artículo de posicionamiento del Comité de Hepatología de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) ha establecido recientemente los criterios diagnósticos para la EHGNA pediátrica [42]. En los niños obesos, debe sospecharse siempre la EHGNA; la elevación de los niveles de aminotransferasa y la hipercogenidad hepática requieren una evaluación más detallada y obligan a descartar otras causas de hepatopatía. Dada la baja sensibilidad de estas pruebas en los niños con sobrepeso/obesidad, el primer paso en el diagnóstico se basa en el empleo de marcadores no invasivos y técnicas de diagnóstico por la imagen [43].

### Recomendaciones

- En los niños, los factores predictivos de la fibrosis, incluida la elastometría, las imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) y los biomarcadores séricos, podrían ser útiles para reducir el número de biopsias (**B2**)

### Trastornos metabólicos frecuentes relacionados con la EHGNA

La EHGNA muestra una estrecha asociación con la RI no solo en el hígado, sino también en el tejido muscular y adiposo [44], y también con el SMet, definido como la agrupación de tres cualesquiera de las cinco características siguientes asociadas a la RI: alteración de la glucemia en ayunas (IFG) o DMT2, hipertrigliceridemia, nivel bajo de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (ajustado respecto al sexo), aumento del perímetro de cintura (ajustado respecto al origen étnico) y presión arterial elevada [45]. Dado que todos los componentes del SMet están correlacionados con el contenido de grasa del hígado, independientemente del IMC, la presencia del SMet en cualquier paciente debe motivar una evaluación del riesgo de EHGNA, y viceversa, la presencia de una EHGNA debe conllevar la evaluación de todos los componentes del SMet.

La acumulación hepática de triacilglicerol se acompaña de un metabolismo energético hepático anormal [46] y un deterioro en la supresión a través de la insulina de la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad y de la glucosa hepática [47], que conduce a la hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia. En los individuos no diabéticos, el producto de la glucosa basal en ayunas (en mmol/L) y la insulina (en mU/ml), dividido por 22,5 (HOMA-IR) puede ser útil como indicador indirecto de la RI [48], por tanto, es una alternativa aceptable a las pruebas dinámicas más costosas y laboriosas. La progresión de la hepatopatía se ha asociado a una persistencia o un empeoramiento de las anomalías metabólicas, incluida la HOMA-IR [49,50]. Sin embargo, la validez de la HOMA-IR depende de la capacidad de la secreción de insulina de adaptarse a la RI, y ello pone en duda su idoneidad en la diabetes manifiesta. Además, los métodos de ensayo para la determinación de la insulina son muy diversos y no hay un consenso respecto a un umbral para definir la RI con el empleo de la HOMA-IR.

### Recomendaciones

- La HOMA-IR proporciona un indicador sustitutivo indirecto de la RI en los individuos sin diabetes, en consecuencia, su empleo puede recomendarse siempre que se hayan establecido unos valores de referencia adecuados (**A1**)
- La HOMA-IR tiene una utilidad limitada para el diagnóstico de la EHGNA en pacientes con factores de riesgo metabólicos. Podría confirmar una alteración de la sensibilidad a la insulina, con lo que iría a favor de un diagnóstico de EHGNA asociada a RI en casos de poca certeza diagnóstica (por ejemplo, esteatosis definida por la ecografía con un peso corporal normal) (**B2**)
- Durante el seguimiento, la HOMA-IR podría facilitar la identificación de los pacientes con riesgo de EHNA o de progresión de la fibrosis en casos seleccionados. Una mejora de la HOMA-IR durante la reducción de peso puede indicar una mejora metabólica que podría ser beneficiosa para la EHGNA (**C2**)

### Obesidad

El IMC y el perímetro de cintura, que mide la adiposidad visceral, muestran una asociación positiva con la presencia de una EHGNA [51] y predicen la enfermedad avanzada, en especial en los ancianos [52]. Una gran parte de los pacientes con cirrosis cripto-

génica presentan una prevalencia elevada de factores de riesgo metabólicos [53], lo cual sugiere que la mayoría de los casos de cirrosis criptogénica corresponden a una EHNA “quemada”. Las comorbilidades frecuentes de la obesidad, como la DMT2 y la apnea del sueño [54], el síndrome de ovario poliquístico y otros trastornos endocrinos (hipogonadismo), potencian también la prevalencia y la gravedad de la EHGNA.

Es importante señalar que los pacientes con un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> (o incluso < 25 kg/m<sup>2</sup>) pero con una acumulación de grasa visceral o un tejido adiposo disfuncional pueden mostrar una EHGNA con/sin enzimas hepáticas anormales [44,55]. El concepto actualmente utilizado de individuos obesos “metabólicamente sanos” debe considerarse con precaución, dado que estas personas pueden presentar una expresión génica similar a la de los pacientes obesos con alteraciones metabólicas y pueden tener unas pruebas hepáticas alteradas y unos resultados de salud adversos en un examen longitudinal [56,57].

Recomendaciones

- El seguimiento es obligado en la obesidad, que constituye el principal fenotipo y estado de riesgo para la EHGNA, motivada por la RI, y aumenta también el riesgo de enfermedad avanzada (A1)
- La mayor parte de las personas delgadas con EHGNA muestran una RI y una alteración de la distribución de la grasa corporal, a pesar de tener una alteración metabólica menos grave que la de la EHGNA con sobrepeso. No obstante, en ellas es necesario llevar a cabo un seguimiento debido a la posible progresión de la enfermedad (B2)

Tabla 3. Protocolo para una evaluación completa de pacientes en los que se sospecha una EHGNA.

Nivel	Variable
Inicial	1. Consumo de alcohol: < 20 g/día (mujeres), < 30 g/día (varones)
	2. Antecedentes personales y familiares de diabetes, hipertensión y ECV
	3. IMC, perímetro de cintura, cambio del peso corporal
	4. Infección por el virus de la hepatitis B/hepatitis C
	5. Antecedentes de toma de fármacos asociados a la esteatosis
	6. Enzimas hepáticas (aspartato y alanina transaminasas [ $\gamma$ -glutamyl-trans-peptidasas])
	7. Glucemia en ayunas, HbA1c, SOG (insulina en ayunas [HOMA-IR])
	8. Hemograma completo
	9. Colesterol total, colesterol-HDL, triacilglicerol, ácido úrico en suero
	10. Ecografía (si se sospecha por la elevación de las enzimas hepáticas)
Ampliado*	1. Ferritina y saturación de transferrina
	2. Pruebas para enfermedad celíaca y enfermedades tiroideas, síndrome de ovario poliquístico
	3. Pruebas para hepatopatías minoritarias (enfermedad de Wilson, enfermedad autoinmune, déficit de $\alpha$ 1-antitripsina)

\*Según una probabilidad a priori o la evaluación clínica.

Diabetes mellitus

Los pacientes con DMT2 tienen una resistencia a la insulina, a menudo presentan obesidad y dislipidemia, muestran un aumento de las enzimas hepáticas [58] y tienden a acumular grasa en el hígado de manera independiente del IMC [59,60]. La prevalencia de la EHGNA es también más alta en las personas con riesgo de DMT2, lo cual se define por la presencia de una hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) de 5,7-6,4% (38,8-46,4 mmol/mol), IFG (glucosa en ayunas: 100-125 mg/dl [5,55-6,94 mmol/L]) y/o una intolerancia a la glucosa (ITG; glucosa: 140-199 mg/dl [7,77-11,04 mmol/L] a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa estandarizada de 75 g [SOG]). El riesgo de diabetes y la DMT2 muestran una estrecha asociación con la gravedad de la EHGNA, la progresión a la EHNA, la fibrosis avanzada y la aparición de un CHC [4,61], con independencia de las enzimas hepáticas [6]. Y a la inversa, la EHGNA definida ecográficamente se asocia a un aumento de 2-5 veces en el riesgo de presentar una DMT2 tras aplicar un ajuste respecto a varios factores de confusión metabólicos y de estilo de vida [62]. La SOG de 75 g estandarizada debe aplicarse, pues, en los individuos con un aumento del riesgo de diabetes [63,64].

El tratamiento con insulina aumenta la grasa corporal, pero no parece fomentar ni agravar la EHGNA en la diabetes [65,66]. Mientras que una infusión aguda de insulina aumenta el contenido de grasa del hígado de forma dosis-dependiente en la DMT2 [67], el tratamiento crónico con insulina mejora la RI en el tejido adiposo y, por consiguiente, reduce el flujo de ácidos grasos no esterificados y el contenido hepático de grasa.

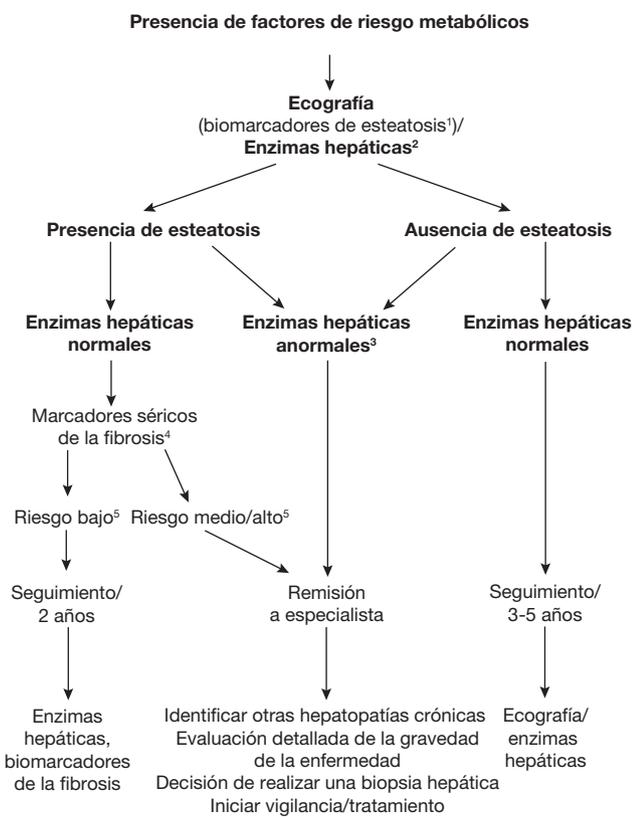
Recomendaciones

- En las personas con EHGNA, el examen de detección sistemática de la diabetes es imprescindible, mediante determinaciones en ayunas o en muestras aleatorias de la glucemia o de la HbA1c (A1) y, si se dispone de ello, con una SOG de 75 g estandarizada, en los grupos de alto riesgo (B1)
- En los pacientes con DMT2, debe buscarse la posible presencia de una EHGNA con independencia de los niveles de enzimas hepáticas, puesto que dichos pacientes tienen un riesgo elevado de progresión de la enfermedad (A2)

Algoritmo diagnóstico y seguimiento

La detección accidental de una esteatosis debe motivar una evaluación detallada de los antecedentes familiares y personales de enfermedades asociadas a la EHGNA y obliga a descartar las causas secundarias de esteatosis. El estudio diagnóstico metabólico debe incluir una evaluación cuidadosa de todos los componentes del SMet [63]. De forma análoga, la presencia de obesidad/DMT2 o el hallazgo accidental de unas enzimas hepáticas elevadas en pacientes con factores de riesgo metabólico deberá motivar un examen de detección sistemática con métodos no invasivos para predecir la esteatosis, la EHNA y la fibrosis (Tabla 3).

Los marcadores indirectos sustitutivos de la fibrosis (NFS, FIB-4, ELF o FibroTest) deben calcularse en todo paciente con EHGNA, con objeto de descartar la presencia de una fibrosis significativa ( $\geq$  F2). Si no es posible descartar una fibrosis significativa, los pacientes deben ser remitidos a una clínica de hepatolo-



**Figura 1. Diagrama de flujo diagnóstico para evaluar y vigilar la gravedad de la enfermedad en presencia de una sospecha de EHGNA y factores de riesgo metabólicos.** <sup>1</sup> Biomarcadores de esteatosis: Índice de hígado graso, SteatoTest, Puntuación de grasa de EHGNA (véanse Tablas). <sup>2</sup> Pruebas de la función hepática: ALT, AST,  $\gamma$ GT. <sup>3</sup> Cualquier aumento de ALT, AST o  $\gamma$ GT. <sup>4</sup> Marcadores séricos de la fibrosis: puntuación de fibrosis de EHGNA, FIB-4, pruebas comerciales (FibroTest, FibroMeter, ELF). <sup>5</sup> Riesgo bajo: indicativo de fibrosis inexistente/leve; riesgo medio/alto: indicativo de fibrosis significativa o cirrosis (véanse las Tablas).

gía para la realización de una elastografía transitoria; si se confirma la presencia de una fibrosis significativa, el diagnóstico final debe establecerse mediante biopsia hepática (Figura 1). Todos los casos con diabetes o riesgo de diabetes deben ser remitidos a una clínica de diabetes para su control óptimo. Los individuos que presentan un aumento del riesgo de diabetes deben ser incluidos en un programa estructurado de modificación del estilo de vida. La obesidad debe motivar la inclusión del paciente en un programa estructurado de reducción del peso y/o la remisión a un especialista en obesidad. Por último, en todos los casos debe realizarse un estudio diagnóstico detallado de la enfermedad cardiovascular (ECV).

El seguimiento óptimo de los pacientes con EHGNA no se ha determinado aún. El riesgo de progresión tanto de la hepatopatía como de los trastornos metabólicos subyacentes, así como el coste y la carga de trabajo que comporta para los profesionales de la salud, son cuestiones que es preciso considerar. La vigilancia debe incluir análisis estándares de bioquímica, una evaluación de las comorbilidades y una vigilancia no invasiva de la fibrosis. Los pacientes con HGNA que no presentan un empeoramiento de los factores de riesgo metabólicos deben ser objeto de una vigilancia a intervalos de 2-3 años. En los pacientes con EHNA y/o fibrosis, es necesario un control anual, y en los que tienen una cirrosis por EHNA, a intervalos de 6 meses. Si está indicado, de forma individualizada, puede repetirse la biopsia hepática al cabo de 5 años.

## Evolución natural y complicaciones

### Progresión de la enfermedad

En general, la EHGNA es una enfermedad de progresión lenta, tanto en los adultos como en los niños, pero la fibrosis progresa con rapidez en un 20% de los casos [68]. La rapidez de progresión corresponde a 1 estadio de fibrosis cada 14 años en el HGNA y cada 7 años en la EHNA, y aumenta el doble en presencia de una hipertensión arterial [68]. La EHNA se asocia a un aumento del cociente de mortalidad estandarizada en comparación con la población general [69] y la hepatopatía es la tercera causa de muerte más frecuente, tras la ECV y el cáncer. La EHGNA diagnosticada mediante ecografía no se asocia a un aumento de la mortalidad [70], debido presumiblemente a que la progresión a la EHNA y la fibrosis es muy poco frecuente en la esteatosis sola [49,50].

### Recomendaciones

- En los pacientes con EHNA que presentan fibrosis asociada a hipertensión, la vigilancia debe ser más estrecha, debido al riesgo superior de progresión de la enfermedad (B1)

La EHGNA pediátrica es motivo de preocupación, ya que existe la posibilidad de complicaciones hepáticas graves en una fase posterior de la vida de desarrollar [8]. La cirrosis asociada a la EHNA se ha descrito en pacientes de tan solo 8 años de edad [71].

### Enfermedad cardiovascular

La prevalencia e incidencia de ECV es superior en la EHGNA en comparación con los controles igualados y ello es consecuencia de la asociación existente entre la EHGNA y los componentes del SMet ([72,73] (Tabla 4 del Suplemento). La ECV es una causa de muerte más frecuente que la hepatopatía en la EHGNA [73]. En la mayor parte de los estudios, los marcadores bioquímicos de la aterosclerosis (colesterol HDL bajo, triacilglicerol alto) o de la inflamación (proteína C reactiva [PCR] de alta sensibilidad), y el aumento de los niveles de factores procoagulantes/protrombóticos son más frecuentes en la EHGNA que en los individuos sin esteatosis [73]. Las lesiones prearterogénicas, como el aumento del grosor de la íntima-media carotídea; las calcificaciones de las arterias coronarias, la aorta abdominal o la válvula aórtica; la disfunción endotelial y la falta de respuesta funcional de la pared arterial, son más prevalentes en la EHGNA y, en algunos estudios, muestran una correlación con la gravedad histológica. Se han demostrado también otras alteraciones como las anomalías ecocardiográficas y del ECG y la alteración del metabolismo energético cardíaco [74]. Dichas anomalías son en gran parte independientes de los factores de riesgo tradicionales, el tiempo de evolución de la diabetes, el control de la glucemia, el tratamiento farmacológico y los componentes del SMet. En la población general, la esteatosis detectada mediante ecografía y sus indicadores indirectos (por ejemplo, el FLI) se asocian a un mayor riesgo de mortalidad por ECV a largo plazo [75], y el riesgo aumenta en mayor medida en la EHNA y en la fibrosis avanzada [73].

El consenso global es que la ECV debe identificarse en la EHGNA con independencia de que haya o no factores de riesgo tradicionales. Y a la inversa, deben realizarse exámenes de detección sistemática de la EHGNA en las personas con un riesgo alto de ECV. En estudios prospectivos se ha establecido una asociación entre la  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT) en suero y la incidencia de ECV, aun-

que esto es insuficiente para diseñar protocolos de seguimiento. Es de destacar que la ECV y los factores de riesgo metabólicos se han descrito también en adolescentes y niños con EHGNA [76].

Recomendaciones

- Las complicaciones cardiovasculares dictan con frecuencia la evolución de la EHGNA, por tanto, el examen de detección sistemática de dichas alteraciones es imprescindible en todas las personas, al menos mediante una evaluación detallada de los factores de riesgo (A1)

Carcinoma hepatocelular

En estudios epidemiológicos a gran escala se ha observado repetidas veces una asociación de la obesidad y la DMT2 con el riesgo de desarrollar CHC, y la aparición del CHC se ha descrito también en la EHGNA/cirrosis criptogénica. La incidencia acumulativa del CHC asociado a la EHGNA (> 10 veces superior en la DMT2 y la obesidad) varía según la población en estudio (evolución natural de base poblacional frente a cohortes de consultas médicas con/sin fibrosis o cirrosis) entre un 7,6% a los 5 años en personas con fibrosis avanzada o cirrosis y tan solo un 0,25% en una serie más amplia seguida durante 5,6 años [77].

En el momento del diagnóstico, los pacientes con CHC asociado a la EHGNA son de mayor edad que los que tienen un CHC sin EHGNA, y presentan más comorbilidades extrahepáticas, pero con una menor prevalencia de cirrosis (solamente 2/3 de los casos) (Tabla 5 del Suplemento). Sin embargo, el CHC asociado a la EHGNA puede diagnosticarse en estadios más avanzados, debido a que la vigilancia es menos sistemática y a que los pacientes reciben menos tratamiento. Se han presentado datos contradictorios respecto a la supervivencia. En la actualidad, la EHGNA constituye la segunda indicación más frecuente para un trasplante motivado por un CHC en Estados Unidos [78].

El gran número de casos de EHGNA con riesgo de CHC determina que una vigilancia sistemática resulte impracticable. El polimorfismo génico C>G rs738409 de *PNPLA3* se ha asociado a un aumento del riesgo de CHC y podría proporcionar una mejor estratificación del riesgo de los pacientes para establecer de manera individualizada una vigilancia del CHC en la EHGNA, pero por el momento no se considera que tenga una relación coste-efectividad favorable (Tabla 1 del Suplemento).

Recomendaciones

- Aunque la EHGNA es un factor de riesgo para el CHC, que puede aparecer también en un estadio precirrótico, y el riesgo aumenta en mayor medida en presencia del polimorfismo C>G rs738409 del gen *PNPLA3*, en la actualidad no puede hacerse ninguna recomendación respecto al momento de aplicación de la vigilancia ni a su relación de coste-efectividad (B1)

Otros trastornos extrahepáticos

La enfermedad renal crónica (ERC) puede observarse en un 20-50% de los pacientes con EHGNA, en especial cuando hay una EHNA demostrada mediante biopsia [79]. La EHGNA definida por la ecografía comporta un riesgo ajustado de 1,5 a 2 veces de ERC incidental en la diabetes mellitus tipo 1 [80].

La EHGNA se asocia también al cáncer colorrectal [81], a trastornos del metabolismo óseo (déficit de vitamina D, osteoporosis) [62,82] y a enfermedades metabólicas minoritarias (lipodistrofias, enfermedades de almacenamiento de glucógeno).

Tratamiento

*Fundamento.* Un tratamiento satisfactorio de la EHNA deberá mejorar los resultados clínicos, es decir, reducir la mortalidad asociada a la EHNA, así como la progresión a la cirrosis o el CHC. La resolución de las lesiones histológicas que definen la EHNA se acepta actualmente como objetivo para la valoración indirecta, en especial en los ensayos clínicos. Tan solo existen unos pocos ensayos controlados y aleatorizados (ECA) de un diseño adecuado, en los que se haya utilizado la mejoría/regresión de la necroinflamación y/o la fibrosis hepáticas como criterios de valoración clínicos principales [83-105] (Tabla 4).

Alimentación y cambios del estilo de vida

*Fundamento.* Los datos epidemiológicos sugieren la existencia de una estrecha relación entre un estilo de vida poco saludable y la EHGNA [106], lo cual hace que la modificación del estilo de vida sea imprescindible en todos los pacientes (Tabla 5). Es de destacar que un consumo diario de alcohol de hasta 30 g (varones) o 20 g (mujeres) es insuficiente para inducir una esteatosis alcohólica y podría tener incluso un efecto protector frente a la EHGNA, la EHNA y la fibrosis en comparación con la abstinencia total.

Un grado relativamente pequeño de reducción del peso proporciona una reducción de la grasa hepática y una mejora de la RI hepática [119]. En un ECA piloto de la terapia cognitivo-conductual, la intervención en el estilo de vida dio lugar a una mayor reducción de peso, una resolución más frecuente de la EHNA y una reducción superior, en el límite de la significación ( $p = 0,05$ ), de la puntuación NAS [93]. En un análisis *post hoc*, una reducción de peso  $\geq 7\%$  se asoció a una mejoría histológica. En un estudio no controlado, de 12 meses de duración, con 261 biopsias emparejadas, una reducción modesta del peso inducida por el estilo de vida se asoció a una regresión de la EHNA (25% del total de casos) sin empeoramiento de la fibrosis [120].

Los enfoques pragmáticos que combinan restricciones alimentarias con un aumento progresivo del ejercicio aerobio/entrenamiento de resistencia [121] son preferibles y deben ajustarse de forma individualizada. No existen datos sobre sus efectos a largo plazo en la evolución natural de la EHGNA.

Recomendaciones

- Los programas estructurados destinados a modificar el estilo de vida en el sentido de mantener una alimentación saludable y realizar una actividad física habitual son aconsejables en la EHGNA (C2)
- Los pacientes sin EHNA o fibrosis deben recibir solamente un asesoramiento sobre una alimentación saludable y no deben ser sometidos a tratamientos farmacológicos para el trastorno hepático (B2)
- En la EHGNA con sobrepeso/obesidad, el objetivo de la mayor parte de intervenciones en el estilo de vida es una reducción de peso del 7-10%, y ello da lugar a una mejoría de las enzimas hepáticas y la histología (B1)

**Tabla 4. Ensayos controlados y aleatorizados con evaluación de parámetros histológicos en la EHNA.**

Autor, año [referencia]	Tratamiento	Duración	Resultados significativos	Comentario
Lindor, 2004 [83]	UDCA 13-15 mg/kg, 70; PL, 74	2 años	Los cambios en la esteatosis, inflamación o fibrosis no difieren en los dos grupos	Biopsias de seguimiento: UDCA, 50; PL, 57. Ausencia de diferencias de efectos secundarios entre los grupos
Bugianesi, 2005 [84]	MET 2 g, 55; Vit. E, 28; dieta, 27	12 meses	Disminución de grasa, fibrosis y neuroinflamación con MET en el seguimiento	Vit. E y dieta combinadas como grupo de control. Biopsias de seguimiento tan solo en los pacientes sin respuesta a metformina
Belfort, 2006 [85]	PIO 45 mg, 29; asesoramiento, 25	6 meses	Mejoría bioquímica e histología (incluida la fibrosis)	Pérdida del seguimiento en 4 casos con PIO y 3 con asesoramiento
Zelber-Sagi, 2006 [86]	ORL 120 mg x 3, 21; PL, 23 (biopsia, 40)	6 meses	Mayor reducción de peso y reversión de la esteatosis con ORL. Ausencia de efectos sobre la fibrosis	Tan solo en 11 casos por grupo se obtuvo una biopsia en el seguimiento
Dufour, 2006 [87]	UDCA 12-15 mg + Vit. E 400 UI, 15; UDCA + PL, 18; PL + PL, 15	2 años	Mejora del índice histológico compuesto con el tratamiento combinado. Ausencia de cambios en la fibrosis	Tan solo 32 casos con biopsia al final del tratamiento
Ratziu, 2008 [88] Ensayo FLIRT	RSG 8 mg, 32; PL, 31	12 meses	Mejora de la esteatosis, ausencia de diferencias en la fibrosis o la neuroinflamación	Pérdida del seguimiento en 10 casos (RSG, 7; PL 3); aumento de peso como efecto secundario del tratamiento
Aithal, 2008 [89]	PIO 30 mg, 37; PL, 37	12 meses	Mejora de la histología (lesión hepática y fibrosis)	13 pacientes abandonaron; diferencias en el aumento de peso, 3 kg con PIO
Haukeland, 2009 [90]	MET 2,5-3 g, 24; controles, 24	6 meses	Ausencia de diferencias en la esteatosis evaluada por TC, bioquímica, histología	Análisis por protocolo; 4 abandonos con MET
Harrison, 2009 [91]	Vit. E 800 UI + ORL 120 mg x 3, 25; Vit. E, 25	36 semanas	Mejoría similar en puntuaciones de esteatosis, inflamación y actividad	Solamente 41 biopsias en el seguimiento. Reducción de peso $\geq$ 9% asociada a mejoría histológica, con independencia del tratamiento
Shields, 2009 [92]	MET 0,5-1 g, 9; asesoramiento, 10	12 meses	Ausencia de diferencias en bioquímica o histología	Análisis por protocolo, 3 abandonos con el asesoramiento
Promrat, 2010 [93]	TCC, 21; controles, 10	48 semanas	Disminución de la grasa y la puntuación NAS	TCC con un objetivo de reducción de peso de 7-10. Resultados motivados por la reducción de peso
Ratziu, 2010 [94] Ensayo FLIRT 2	RSG, 53 (RSG-RSG, 25; PL-RSG, 28)	24 meses	Ausencia de mejoría histológica adicional después de un año	Extensión de [88]. Solamente 40 casos disponibles en el seguimiento (RSG-RSG, 18; PL-RSG, 22)
Sanyal, 2010 [95] Ensayo PIVENS	EHNA (sin DMT2) PIO 30 mg, 87; Vit. E, 84; PL, 83	96 semanas	Vit. E mejor que PL pero no mejor que PIO. Ambos fármacos mejores que PL en cuanto a la esteatosis y la inflamación lobulillar, no en cuanto a la fibrosis	PIO no alcanzó el objetivo principal, pero la Vit. E fue mejor que el PL en cuanto a la puntuación de la EHNA. El aumento de peso fue un efecto secundario de PIO
Leuschner, 2010 [96]	UDCA 23-28 mg/kg, 95; PL, 91	18 meses	UDCA mejor que PL solamente en cuanto a la inflamación lobulillar	Solamente se dispuso de la puntuación NAS en 69 (UDCA) y 68 (PL)
Zein, 2011 [97]	PTX 400 mg x 3, 26; PL, 29	12 meses	PTX mejoró la puntuación NAS en mayor medida que PL. Mejoría de la fibrosis (no significativa) con PTX	3 abandonos en ambos grupos; ausencia de diferencias en las variables de valoración secundarias (enzimas hepáticas, apoptosis, citocinas)
Lavine, 2011 [98] Ensayo TONIC	Estudio pediátrico de Vit. E 800 UI, 57; MET 1 g, 57; PL, 58	96 semanas	Mejoría de la puntuación NAS en todos los grupos. En comparación con PL, ausencia de beneficio con la Vit. E o con MET en cuanto a las aminotransferasas	La histología fue tan solo una variable de valoración secundaria
Neuschwander-Tetri, 2015 [99] Ensayo FLINT	OCA 25 mg, 141; PL 142 Ensayo detenido prematuramente por superioridad: OCA, 102; PL, 98	72 semanas	Interrupción prematura por eficacia: mejora de la histología (esteatosis, inflamación lobulillar, degeneración balonizante, fibrosis) en un 45% con OCA frente a 21% con PL	Aumento del colesterol LDL y prurito en un 23% de los casos tratados con OCA (a veces intenso, generalizado y/o que interfiere en las actividades diarias)
Valenti, 2014 [100]	EHNA con ferritina alta o hierro elevado. Flebotomía + estilo de vida, 21; estilo de vida, 17	2 años	Mejoría significativa de la puntuación de actividad de EHNA (variable de valoración principal). La histología fue una variable de valoración secundaria	Solamente en 19 casos se realizaron biopsias de seguimiento
Takehita, 2014 [101]	EZE 10 mg/día, 17; PL, 15	6 meses	Detención prematura por acontecimientos adversos de EZE (aumento de HbA1c). Mejoría modesta de estado de la EHNA y la degeneración balonizante	Solamente en 16 con EZE y con 12 PL se dispuso de histología de seguimiento (variable de valoración secundaria). Perfil lipídico y expresión génica que sugieren un deterioro de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga
Sanyal 2014 [102]	EPA-E 1,8 g, 82; EPA-E 2,7 g, 86; PL, 75	12 meses	En los 3 grupos, un 40%, 37% y 35,9% de los casos alcanzaron la variable de valoración principal (puntuación de actividad de EHNA $\leq$ 3, ausencia de empeoramiento de la fibrosis)	Ausencia de efectos significativos sobre enzimas hepáticas, resistencia a la insulina, adiponectina, queratina 18, proteína C reactiva de alta sensibilidad o ácido hialurónico
Loomba, 2015 [103] Ensayo MOZART	EZE 10 mg, 25; PL, 25	24 semanas	EZE no fue mejor que PL en cuanto a la grasa hepática (variable de valoración principal, evaluación mediante RM)	Ausencia de diferencias de histología o de rigidez hepática en la RM (variables de valoración secundarias)
Argo, 2015 [104]	PUFA n-3 3 g, 17; PL, 17	1 año	Los PUFA no fueron mejores que PL en la reducción de la NAS en $\geq$ 2 puntos sin progresión de la fibrosis	Los PUFA produjeron una reducción de la grasa hepática en múltiples determinaciones, con independencia de la reducción de peso
Armstrong, 2015 [105] Programa LEAN	LIRA 1,8 mg, 26; PL, 26	48 semanas (extensión a 72)	Resolución de la EHNA significativamente superior con LIRA (39% frente a 9% con PL)	Resolución de la EHNA, ausencia de empeoramiento de la fibrosis como variable de valoración principal (biopsias de seguimiento disponibles en 23 + 22 casos)

C, grupo de control; TCC, terapia cognitivo-conductual; E, grupo experimental; EPA, ácido eicosapentaenoico; EZE, ezetimiba; HbA1c, hemoglobina glucosilada; LIRA, liraglutida; MET, metformina; RM, resonancia magnética; NAS, puntuación de actividad de EHNA; OCA, ácido obeticoico; ORL, orlistat; PIO, pioglitazona; PL, placebo; PTX, pentoxifilina; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; RSG, rosiglitazona.

Tabla 5. Componentes de un abordaje global del estilo de vida para el tratamiento de la EHGNA.

Área	Intervención sugerida	Literatura científica que lo respalda
Restricción del consumo de energía	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit energético de 500-1.000 kcal, para inducir una reducción de peso de 500-1.000 g/semana</li> </ul>	La restricción calórica produce una pérdida de peso y la reducción de la grasa hepática, con independencia de la composición de macronutrientes de la dieta [107]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objetivo de reducción de peso total de un 7-10%</li> </ul>	Una intervención intensiva en el estilo de vida durante 12 meses, con una reducción media de peso del 8%, da lugar a una reducción significativa de la esteatosis hepática [108]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfoque de mantenimiento a largo plazo, combinando la actividad física según los principios de la terapia cognitivo-conductual</li> </ul>	La grasa hepática aumenta junto con la recuperación de la grasa corporal total, pero la mayor parte de los efectos metabólicos beneficiosos se mantienen y la progresión a la DMT2 se retrasa [109]
Composición de macronutrientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consumo bajo o moderado de grasas y consumo moderado o alto de carbohidratos</li> <li>Dietas con pocos carbohidratos cetógenas o ricas en proteínas</li> </ul>	Se ha descrito que la adherencia a la dieta mediterránea reduce la grasa hepática en la <sup>1</sup> H-MRS, en comparación con una dieta con pocas grasas/rica en carbohidratos en una comparación de grupos cruzados [110,111]
Consumo de fructosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar las bebidas y alimentos con contenido de fructosa</li> </ul>	En la población general, se ha descrito una asociación entre el consumo elevado de fructosa y la EHGNA [9]
Consumo de alcohol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantener estrictamente el alcohol por debajo del umbral de riesgo (30 g, varones; 20 g, mujeres)</li> </ul>	En encuestas epidemiológicas, el consumo moderado de alcohol (es decir, vino) por debajo del umbral de riesgo se ha asociado a una prevalencia inferior de EHGNA, EHNA y también a una menor prevalencia de fibrosis en la histología [112-114]. La abstinencia total es imprescindible en la EHNA-cirrosis, para reducir el riesgo de CHC [115]
Consumo de café	<ul style="list-style-type: none"> <li>No hay limitaciones de causa hepática</li> </ul>	Efecto protector en la EHGNA, como en la hepatopatía de otras etiologías, con reducción de las consecuencias histológicas, la gravedad y los problemas hepáticos [116]
Ejercicio/actividad física	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se suelen preferir 150-200 min/semana de actividades físicas aerobias de intensidad moderada en 3-5 sesiones (caminar a ritmo vivo, bicicleta estática)</li> <li>El entrenamiento de resistencia es eficaz también y fomenta el buen estado osteomuscular, con efectos sobre los factores de riesgo metabólicos</li> <li>Los niveles elevados de fatiga que fomente la inactividad y de somnolencia diurna reducen el cumplimiento del ejercicio</li> </ul>	La actividad física sigue una relación dosis-efecto y un ejercicio enérgico (correr) en vez de moderado (caminar a ritmo vivo) aporta el efecto beneficioso pleno, incluido en de la EHNA y la fibrosis [110,117,118] Sin embargo, cualquier participación en actividades físicas o su aumento respecto a los niveles previos es mejor que continuar con la inactividad

- Las recomendaciones alimentarias deben contemplar una restricción del consumo energético y la exclusión de los componentes alimentarios que fomentan la EHGNA (alimentos procesados y alimentos y bebidas con un contenido añadido elevado de fructosa). La composición de macronutrientes debe ajustarse según la dieta mediterránea (B1)
- Tanto el ejercicio aerobio como el entrenamiento de resistencia reducen de manera eficaz la grasa hepática. La elección del entrenamiento debe individualizarse en función de las preferencias de los pacientes, con objeto de mantenerlo a largo plazo (B2)

Tratamiento farmacológico

Fundamento. El tratamiento farmacológico debe indicarse para la EHNA progresiva (fibrosis con formación de puentes y cirrosis), pero también para la EHNA en un estadio inicial con un aumento del riesgo de progresión de la fibrosis (edad > 50 años; diabetes, SMet, aumento de la ALT [122]) o la EHNA activa con una activi-

dad necroinflamatoria elevada [123]. En la actualidad, no hay ningún fármaco que haya sido evaluado en ensayos de fase III y autorizado para el tratamiento de la EHNA por parte de las agencias reguladoras. En consecuencia, no hay ningún tratamiento específico que pueda recomendarse firmemente y cualquier fármaco utilizado lo será con excepción de las indicaciones aprobadas (véanse las revisiones [124-126], Tabla 4). La seguridad y la tolerabilidad son requisitos previos esenciales para el tratamiento farmacológico, dado que la polifarmacia y las comorbilidades asociadas a la EHNA, son un posible origen de interacciones farmacológicas.

Sensibilizantes a la insulina

La evidencia existente respecto a la eficacia histológica de metformina en la EHNA es escasa [84,90,92]. El efecto de metformina sobre la grasa hepática es débil, debido a su incapacidad de restablecer los niveles séricos de adiponectina a corto plazo [127]. Algunos datos preclínicos respaldan una actividad antitumorigena de metformina respecto al CHC [128], aun cuando la demostración de unas tasas reducidas de CHC en el ser humano se limita a lo indicado por estudios retrospectivos [129] y es insuficiente para poder realizar recomendaciones basadas en la evidencia.

## Guías de práctica clínica

Las tiazolidinedionas son agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) $\gamma$  y tienen efectos de sensibilización a la insulina. En el ensayo PIVENS se comparó el empleo de dosis bajas de pioglitazona con el de vitamina E y el de un placebo durante 2 años en pacientes sin diabetes manifiesta. Pioglitazona mejoró todas las características histológicas (excepto la fibrosis) y alcanzó una resolución de la EHNA con mayor frecuencia que el placebo [95]. El efecto beneficioso histológico se produjo junto con una mejoría de la ALT y una corrección parcial de la RI. Se observaron resultados similares en dos ECA más pequeños y de menor duración [85,89]. Un tratamiento prolongado de rosiglitazona, de hasta 2 años, no produjo una mayor mejoría histológica [88,94], aunque esto no se evaluó formalmente con el empleo de pioglitazona. Los efectos secundarios de las glitazonas son motivo de preocupación: aumento de peso, fracturas óseas en las mujeres y, excepcionalmente, insuficiencia cardíaca congestiva. A pesar de su perfil de seguridad y tolerabilidad, pioglitazona puede usarse en pacientes con EHNA seleccionados, en especial en la DMT2, en la que el fármaco tiene un uso autorizado.

Los miméticos de incretina, que actúan sobre la interrelación de la glucosa con la insulina, han mostrado resultados favorables sobre las enzimas hepáticas en los estudios previos a la comercialización [130]. En un pequeño ensayo piloto con inyecciones diarias de liraglutida se alcanzó el objetivo histológico de una remisión de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis [105].

### *Antioxidantes, agentes citoprotectores e hipolipemiantes*

En el ensayo PIVENS, la vitamina E (800 UI/día) mejoró la esteatosis, la inflamación y la degeneración balonzante, e indujo una resolución de la EHNA en un 36% de los pacientes (21% en el grupo de tratamiento con placebo) [95]. La reducción de la ALT mostró una correlación con la mejoría histológica y en los pacientes sin respuesta histológica no hubo reducción de la ALT [131]. En el ensayo pediátrico TONIC [98], la vitamina E no redujo las aminotransferasas, la esteatosis ni la inflamación, pero sí mejoró la degeneración balonzante y dobló la tasa de resolución de la EHNA en comparación con un placebo. Estos resultados contrastan con los de ensayos previos, que en su mayor parte fueron negativos tanto en los adultos como en los niños. Hay cierta preocupación acerca de la seguridad a largo plazo de la vitamina E, principalmente por un aumento de la mortalidad global [132], el ictus hemorrágico [133] y el cáncer de próstata en los varones de edad superior a 50 años [134]. La vitamina E puede utilizarse en pacientes con EHNA no diabéticos y no cirróticos, pero serán necesarios más estudios antes de poder realizar recomendaciones en firme.

El empleo del ácido ursodesoxicólico (UDCA) se ha investigado en varios ECA, con la administración de diferentes dosis y durante un período de hasta 2 años, en los que solamente se observó una cierta mejoría bioquímica, pero no histológica [83,87,96].

Un agonista sintético del receptor de farnesoide X, el ácido obeticólico, mejoró la RI en la DMT2 [135]. En el ensayo FLINT de fase IIb, un tratamiento de 72 semanas con ácido obeticólico en pacientes con EHNA no cirróticos, mejoró todas las lesiones de EHNA así como la fibrosis [99]. Los principales problemas de seguridad y tolerabilidad fueron el aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el prurito.

Los datos preliminares de estudios pequeños o no controlados sugirieron que los ácidos grasos poliinsaturados *n*-3 (PUFA) podrían reducir la grasa hepática [136], pero dos ensayos en los que se investigó el efecto de los PUFA sobre los parámetros de valoración histológicos dieron resultados negativos [102,104]. Los datos existentes sobre pentoxifilina y orlistat son limitados o no conclu-

yentes [86,91,97]. De igual modo, los datos sobre los fármacos hipolipemiantes son escasos; los ensayos recientes realizados con ezetimiba han sido negativos [101,103], mientras que las estatinas no han sido suficientemente evaluadas. Su uso en la EHNA es seguro, sin que se produzca un aumento del riesgo de hepatotoxicidad, y pueden incluso reducir significativamente las aminotransferasas [137].

Hay también nuevos fármacos prometedores con propiedades antiinflamatorias, antifibróticas y de sensibilización a la insulina (agonistas dobles de PPAR $\alpha/\delta$ , antagonistas dobles de receptor de quimiocina [CCR]2/CCR5 y conjugados de ácidos grasos/ácidos biliares) y fármacos antifibróticos (anticuerpos monoclonales de tipo anti-lisil-oxidasa [anti-LOXL2]) que se encuentran en fases avanzadas de investigación en ECA en la EHNA.

### *Recomendaciones*

- La farmacoterapia debe reservarse para los pacientes con EHNA, en especial los que presentan una fibrosis significativa (estadio F2 o superior). Los pacientes con una enfermedad menos grave, pero con un riesgo elevado de progresión de la enfermedad (es decir, pacientes con diabetes, SMet, aumento persistente de la ALT, necroinflamación intensa) podrían ser también candidatos a una prevención de la progresión de la enfermedad (**B1**)
- Aunque no pueden hacerse recomendaciones en firme, para la EHNA podría utilizarse pioglitazona (máximos datos de eficacia, pero sin indicación aprobada a excepción de la DMT2) o vitamina E (mejor seguridad y tolerabilidad a corto plazo) o la combinación de ambas (**B2**)
- La duración óptima del tratamiento no se conoce; en los pacientes con una elevación de la ALT en la situación inicial, el tratamiento debe detenerse si no se produce una reducción de las aminotransferasas a los 6 meses; en los pacientes con una ALT normal en la situación inicial, no pueden hacerse recomendaciones (**C2**)
- Las estatinas pueden usarse de manera fiable para reducir el colesterol-LDL y prevenir el riesgo cardiovascular, sin que ello produzca efectos beneficiosos ni desfavorables sobre la hepatopatía. De forma análoga, los ácidos grasos poliinsaturados *n*-3 reducen los lípidos tanto plasmáticos como hepáticos, pero no hay datos que respalden su uso específicamente en la EHNA (**B1**)

### *Depleción de hierro*

La acumulación hepática de hierro se asocia a una RI y la depleción del hierro la reduce [138]. En la EHNA, los niveles elevados de ferritina son frecuentes, en presencia de una saturación de transferrina variable, con independencia de los polimorfismos genéticos de la hemocromatosis familiar. En estos pacientes, un programa de flebotomías para reducir las reservas de hierro hasta cerca de la ferropenia mejoró la puntuación NAS, sin que empeorara la fibrosis [100], pero serán necesarios más datos al respecto.

### *EHNA pediátrica*

En los niños, la alimentación y el ejercicio físico reducen la esteatosis, pero no afectan a la degeneración balonzante, la inflamación

ni la fibrosis [139]. Aunque varios tratamientos de tipo farmacológico, como los de vitamina E y metformina, y suplementos alimenticios, como los probióticos y el ácido docosahexaenoico, han mostrado efectos beneficiosos en la degeneración balonzante, la esteatosis y la inflamación, las lesiones fibrosas son refractarias al tratamiento [140] y los resultados a largo plazo en la EHNA pediátrica continúan siendo desfavorables [141].

Recomendaciones

- La dieta y la actividad física mejoran la esteatosis y la inflamación hepática en la EHGNA pediátrica, pero no se han demostrado en ningún momento efectos beneficiosos en la fibrosis. No hay ningún tratamiento farmacológico seguro que haya resultado eficaz para la fibrosis en la EHGNA pediátrica (B1)

Cirugía bariátrica (metabólica)

En los pacientes que no responden a los cambios del estilo de vida y la farmacoterapia, la cirugía bariátrica es una opción para la reducción del peso y las complicaciones metabólicas, con unos resultados estables a largo plazo [142]. Los marcadores indirectos sustitutivos indican que la cirugía bariátrica es eficaz en la lesión hepática asociada a la EHGNA, y hay también una evidencia inicial que señala una mejoría de la necroinflamación y la fibrosis [143]. Un estudio de cohorte reciente, con un seguimiento de un 1 año, ha confirmado que la reducción de peso asociada a la cirugía bariátrica resolvió la EHNA en el 85% de los pacientes y mejoró la fibrosis en el 34% [144], si bien los posibles efectos beneficiosos deberán compararse con las complicaciones perioperatorias y posoperatorias. No hay datos sólidos respecto a los efectos comparativos de diferentes intervenciones bariátricas por lo que respecta a la grasa hepática.

Recomendaciones

- Mediante la mejora de la obesidad y la diabetes, la cirugía bariátrica (metabólica) reduce la grasa hepática y es probable que también reduzca la progresión de la EHNA; los datos prospectivos existentes han mostrado una mejora de todas las lesiones histológicas de la EHNA, incluida la fibrosis (B1)

Trasplante hepático

La cirrosis asociada a la EHGNA es una de las tres indicaciones principales del trasplante hepático. La supervivencia a 3 y a 5 años no difiere en los pacientes con EHGNA en comparación con los que no presentan EHGNA; la EHGNA comporta un riesgo de muerte superior por complicaciones cardiovasculares y sepsis, mientras que el riesgo de fallo del trasplante es inferior [145,146]. La mortalidad global se asocia al IMC y a la diabetes, de tal manera que un 50% de los casos con un IMC >35 kg/m<sup>2</sup> fallecen en el plazo de 1 año tras el trasplante [147]. El fallo del trasplante (10% y 45% a los 10 y 20 años, respectivamente [148]) en los pacientes obesos se asocia con muy poca frecuencia a una reaparición de la cirrosis por EHNA (≈2%) [146].

Recomendaciones

- El trasplante hepático es una intervención aceptada en los pacientes con EHNA que presentan una hepatopatía en estadio terminal, con una supervivencia global comparable a la de otras indicaciones, a pesar de una mortalidad cardiovascular superior. Los pacientes con EHNA que presentan una insuficiencia hepática y/o un CHC son candidatos a un trasplante hepático (A1)

Conflictos de intereses

Giulio Marchesini manifiesta no tener nada que declarar respecto a la financiación o los conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Christopher P. Day declara que ha sido consultor/asesor de Abbott Laboratories y Genfit y que ha impartido conferencias patrocinadas por Abbott Laboratories.

Jean-François Dufour declara que ha sido consultor/asesor de Intercept y de Genfit.

Ali Canbay manifiesta no tener nada que declarar respecto a la financiación o los conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Valerio Nobili indica no tener nada que declarar respecto a la financiación o los conflictos de intereses en relación con este manuscrito. Vlad Ratziu declara que ha sido consultor/asesor de Genfit, además de haber formado parte de consejos asesores de Gilead, Genfit, Roche y Galmed Pharmaceuticals.

Herbert Tilg manifiesta no tener nada que declarar respecto a la financiación o los conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Michael Roden ha recibido apoyo para la investigación y ha participado en ensayos clínicos de Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma y Sanofi-Aventis Alemania. Ha sido consultor/asesor de GI Dynamics, Sanofi-Aventis Alemania y Merck & Co. Inc. Ha impartido conferencias patrocinadas por Eli Lilly y Novo Nordisk.

Amalia Gastaldelli ha recibido apoyo para investigación de Amylin-BMS-AstraZeneca y ha sido consultora/asesora de Roche, Eli-Lilly y Sanofi-Aventis.

Hannele Yki-Järvinen indica no tener nada que declarar respecto a la financiación o los conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Fritz Schick manifiesta no tener nada que declarar respecto a la financiación o los conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Roberto Vettor declara que ha sido consultor/asesor y ha recibido subvenciones para el estudio/apoyo para la investigación de Sanofi-Aventis. Además, ha impartido conferencias patrocinadas por Novo Nordisk, Sanofi-Aventis y AstraZeneca.

Gema Frühbeck declara que forma parte del Consejo Asesor Mundial de Comunicación Científica sobre Obesidad de Novo Nordisk. Lisbeth Mathus-Vliegen manifiesta no tener nada que declarar respecto a la financiación o los conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias a los revisores de esta Guía de Práctica Clínica por su tiempo y sus revisiones críticas: Profesora Elisabetta Bugianesi (Department of Medical Sciences, University of Turin, Turín, Italia), Profesora Helena Cortez-Pinto (Unidade de Nutrição e Metabolismo, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa,

Portugal) y Dr. Stephen Harrison (Brooke Army Medical Center, San Antonio, Texas, Estados Unidos).

## Suplemento

Puede consultarse un Suplemento asociado a este artículo en la versión online a la que puede accederse en <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

## Bibliografía

- [1] Ratziv 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;132:112–117.
- [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, 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, 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, Piguet 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] Ratziv 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] Alkhourri 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, Ratziv 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 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 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-Wisniewsky 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-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] 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, Ragona 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, Gentilcore 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] Ratziu 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 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, 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 non-alcoholic 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, 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 non-alcoholic 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 personalized 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, Korsunen-Nikkola 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, Twaddel 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-analysis 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, Marschall 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 non-alcoholic 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, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce non-alcoholic 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.