

世界胃肠病学组织全球指南

# 非酒精性脂肪性肝病及非酒精性脂肪性肝炎

2012年6月



陈小丽 译 戴宁 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科 (310016)

## 审阅小组

<b>Douglas</b>	<b>LaBrecque (chair)</b>	<b>USA</b>
Zaigham	Abbas	Pakistan
Frank	Anania	USA
Peter	Ferenci	Austria
Aamir	Ghafoor Khan	Pakistan
Khean-Lee	Goh	Malaysia
Saeed S.	Hamid	Pakistan
Vasily	Isakov	Russia
Maribel	Lizarzabal	Venezuela
Manuel	Mojica Pernaranda	Colombia
Juan Francisco	Rivera Ramos	Mexico
Shiv	Sarin	India
Davor	Štimac	Croatia
Alan B.R.	Thomson	Canada
Muhammed	Umar	Pakistan
Justus	Krabshuis	France
Anton	LeMair	Netherlands

---

## 内容

1	简介	3
2	流行病学	4
3	致病机制及危险因素	7
4	诊断	12
5	治疗	18
6	总结	21
	参考文献	22

### 表格目录

表 1	NAFLD/NASH 的死亡率	3
表 2	代谢综合征的临床识别	4
表 3	地区肥胖/超重的数据 (典型例子)	5
表 4	超重与肥胖—各地区发生率概况 (2004)	6
表 5	NAFLD 和 NASH 的患病率估计	7
表 6	危险因素及相关的疾病	9
表 7	胰岛素抵抗计算	9
表 8	肥胖症的 NASH 计分系统	10
表 9	和单纯脂肪变性及酒精性脂肪性肝炎(ASH)相比 NASH 的生存率	11
表 10	从 NAFLD 到 NASH 到 肝硬化/肝衰竭 及 HCC 的疾病进程	11
表 11	NASH 临床研究网络组织学评分系统	13
表 12	脂肪肝的诊断检查	14
表 13	充裕的、中等的、有限资源的分级诊断	17
表 14	随访检查及时间	19
表 15	分级治疗——医疗资源充裕、中等、有限	20

### 图目录

图. 1	年龄大于 15 岁的男性和女性肥胖发生率的估计 (BMI > 25) (2010)	6
图. 2	非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的“多重打击”学说	8
图. 3	NAFLD 的处理流程	15
图. 4	疑似 NAFLD 病人肝脏活检的流程	16
图. 5	NAFLD 的诊断方法	16

## 1 简介

2010年5月21日,世界卫生组织第63届世界大会通过了一项决议,将7月28日定为世界肝炎日,并声明:“这个由各成员国提出的决议要求世卫组织制定一个全面的方法来预防和控制这些疾病。”病种依次为病毒性肝炎A到E,决议里第二个相关的即酒精性肝病,代表了WHO首次正式声明肝脏疾病是一个重大的全球性公共卫生问题。然而,虽然病毒性肝炎和酒精性肝病对全球性的健康至关重要,但他们没有涵盖所有的,甚至是最重要的一些造成全球卫生负担的肝脏疾病。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎

(NASH)是现在西方国家肝脏疾病的首位原因,这点在过去的几十年里已越来越明确。非酒精性脂肪肝的患病率在过去20年中翻了一番,而其他慢性肝病的患病率一直保持稳定,甚至下降。最近的数据证实,NAFLD和NASH在中东,远东,非洲,加勒比海和拉丁美洲发挥着同样重要的作用。

NAFLD是指过多的脂肪以甘油三酯的形式堆积在肝脏中(脂肪变性)( $>5\%$ 的肝细胞组织)。尚有一些NAFLD的患者中除了有过多脂肪外尚有肝细胞损伤和炎症(脂肪性肝炎)。后者即NASH,和酒精性脂肪性肝炎(ASH)病理上几乎是没有什么区别。NAFLD中单纯的脂肪变性和短期的发病率或死亡率增加没有相关性,但一旦进展到NASH则显著提高肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(HCC)的风险。由于NASH引起的肝硬化是肝移植日益增加的一个原因。在NASH患者中肝病所致的发病率和死亡率都大大增加,并且和心血管疾病发病率和死亡率增加密切相关。

表1 NAFLD/NASH的死亡率

	肝脏性	心脏性
总人口	0.2%	7.5%
单纯脂肪变性	0%	8.6%
NASH	1.6–6.8%	12.6–36%

NASH被广泛认为是代谢综合症的肝脏表现,如2型糖尿病,胰岛素抵抗,中央性肥胖,高脂血症(低高密度脂蛋白胆固醇,高甘油三酯血症),和高血压。目前糖尿病和肥胖症呈全球流行。到2008年,至少有14.6亿成年人超重或肥胖,1700万的儿童超重或肥胖。在非洲一些地区,肥胖所困扰的儿童比营养不良的更多。这些数字将继续上升,表明无论在贫穷或富有的国家,NASH将成为一个越来越普遍的肝脏问题,从而增加肝脏疾病的全球负担,影响全球公众健康和医疗保健费用。据估计,NAFLD/NASH会使5年直接和间接的医疗成本增加26%。

表 2 代谢综合征的临床识别 (美国心脏学会及美国国家心脏、肺、血液研究所的科学声明)

危险因素—有以下五个中任意三个即可诊断为代谢综合征		界定水平
腹型肥胖 (腰围)	男	> 102 cm (> 40 英寸)
	女	> 88 cm (> 35 英寸)
高甘油三酯		≥ 150 mg/dL
高密度脂蛋白胆固醇降低	男	< 40 mg/dL
	女	< 50 mg/dL
血压	收缩压	≥ 130 mmHg
	舒张压	≥ 85 mmHg
空腹血糖		≥ 100 mg/dL

HDL, 高密度脂蛋白.

NASH 的确切原因尚未阐明, 且对于每一个病人不全相同。虽然它和胰岛素抵抗, 肥胖和代谢综合征密切相关, 但并不是所有有这些情况的患者都有 NAFLD/ NASH, 也不是所有 NAFLD/ NASH 患者都有上述任一代谢综合征表现。然而, 正如上文所述, NASH 可以导致肝硬化, 肝衰竭和 HCC, 是一种潜在的致命性疾病。

目前没有确定的治疗措施, 没有循证的临床指南。尚没有任何足够的前瞻性, 双盲, 对照试验以提供必要的数据来创建一个循证指南。该全球指南的目的是提供一些来自关注该问题的各个领域专家的最佳意见, 结合当地现有资源条件, 给出最好的诊治方法,

### 分级——一种资源敏感的方式

在一些能有效地对 NASH 进行全面诊断检测和治疗的国家, 一套金标准方法是可行的, 然而世界大部分地区尚没有这些资源条件, 通过他们的诊断和治疗分级, 世界胃肠病学组织指南提供了一个资源敏感的方法。

分级: 一套按可用资源条件对诊断、治疗、疾病和风险处理方式进行分层的分级系统。

## 2 流行病学

NASH 是一种越来越常见的慢性肝病, 世界各地广泛分布, 和糖尿病和肥胖密切相关, 都达到了流行病的程度。据估计, 全球有至少 14.6 亿肥胖的成年人, 美国约 600 万人已经进展到 NASH, 其中 60 万有 NASH 相关肝硬化。肥胖的患病率有显着的文化和地域上的差异。

然而在大多数西方国家，尤其是妇女偏爱瘦的体形，但这一点不一定是全球范围而言的。在其他许多文化中，肥胖是令人向往的，也被视为一个成功的独特标志（例如，以下来自埃及的数据）。

在美国，肥胖在社会经济下层的群体中尤为常见，他们很大程度上依赖于高脂肪，高热量的快餐食品（“垃圾食品”）。与此相反，在许多贫穷国家，肥胖被认作是小康水平，受过良好教育人口的肥胖患病率最高。

## 地区肥胖/超重资料

表 3 地区肥胖/超重的数据 (典型例子)

国家	具体分类	肥胖/超重	女性 (%)	男性 (%)
埃及	城市	肥胖 (BMI 30–39.9)	45.2	20.0
	乡村	肥胖 (BMI 30–39.9)	20.8	6.0
	青年 (11–19 y)	超重	18.0	7.0
	青年 (11–19 y)	肥胖	8.0	6.0
墨西哥	青年 (11–19 y)	超重	21.0	18.0
	青年 (11–19 y)	肥胖	9.0	11.0
俄罗斯	—	肥胖 (BMI > 30)	18.0	7.0
		超重 (BMI 25.0–29.9)	32.0	47.0
克罗地亚	市区和乡村	肥胖	20.6	20.1
		超重	33.6	43.2
巴基斯坦	年龄 25–64	超重 (BMI > 25)	22.6	13.2
	总人口	超重 (包括肥胖)	25.0	
		肥胖	10.3	
	儿童	超重/肥胖	6.4	4.6
	儿童年龄 13–14 y	超重/肥胖	11.0	7.0
	乡村—下层社会	超重	9.0	
	乡村—中层社会		15.0	
	乡村—上层社会		27.0	
	城市—下层社会		21.0	
	城市—中层社会		27.0	
城市—上层社会		42.0		

BMI, body mass index, 体质指数

图 1 年龄大于 15 岁的男性和女性肥胖发生率的估计 (BMI &gt; 25) (2010).

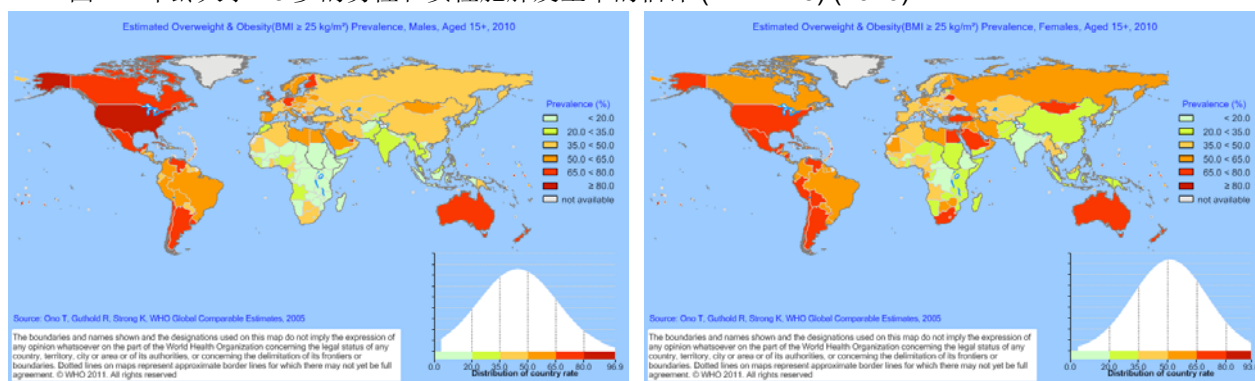
来源: [WHO InfoBase](#).

表 4 超重与肥胖—各地区发生率概况 (2004)

		人口(百万)	平均 BMI (年龄 >30 y)	BMI > 25 (%)	BMI > 30 (%)
全世界	总计	6,437	24.5	42	12
	男性	3,244	24.3	40	9
	女性	3,193	24.6	43	15
地区	收入				
非洲	中低档	738	23.0	30	6
东南亚	中低档	1,672	22.1	22	2
美国	总计	874	27.9	70	33
	高	329	29.0	76	43
	中低档	545	27.0	65	26
东地中海	总计	520	25.2	48	18
	高	31	28.5	74	37
	中低档	489	25.0	46	16
欧洲	总计	883	26.9	65	24
	高	407	26.8	65	23
	中低档	476	27.0	65	25
西太平洋	总计	1,738	23.4	31	3
	高	204	24.1	39	7
	中低档	1,534	23.3	30	2

来源: WHO 2009 [25]. Click [here](#) to link to the source.

## NAFLD 和 NASH 的患病率

表 5 NAFLD 和 NASH 的患病率估计. 因不同的定义、研究人群及诊断方法的差异, NAFLD 和 NASH 的患病率报道有所不同

地区	研究人群	该人群中 NAFLD 的患病率(%)
美国	小儿	13–14
	一般人群	27–34
	肥胖症	75–92
	欧裔美国人	33
	西班牙裔美国人	45
	美国黑人	24
欧洲	小儿	2.6–10
	一般人群	20–30
西方国家	一般人群	20–40
	肥胖或糖尿病	75
	肥胖症	90–95
全世界	肥胖人群	40–90
中东	一般人群	20–30
远东	一般人群	15
巴基斯坦	一般人群	18
		这些人群中 NASH 的患病率 (%)
患有 NAFLD 研究人群		
经选择的健康肝脏捐赠者		3–16%
没有炎症或纤维化者		5%
一般人群		10–20%
高危的、严重肥胖者		37%
高等护理中心的		40–55%

### 3 致病机制及危险因素

脂肪在肝脏堆积超过 5% 的肝脏重量即定义为非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD), 而 NASH 是其中最严重的组织学病变, NASH 的统一标准诊断和分期仍存在争议 (详情请参阅在后面的章节中)。

胰岛素抵抗和肥胖密切相关并且是 NAFLD 发病机制的核心。此外，氧化应激和细胞因子也是重要的影响因素。它们共同作用在遗传易感个体中引起肝脂肪变性及进行性的肝损伤。

NASH 的主要病理改变包括脂肪变性，肝细胞气球样变，小叶炎症；纤维化并不是 NASH 的组织学定义的一部分。然而，肝组织活检纤维化程度（分期）作为预后评估的因素，而其炎症和坏死分级并不作为预后因素。

该疾病在无症状阶段可以持续数年，也可能进展为肝硬化或肝细胞肝癌。

一个国际上关于 NASH 发病机制的假说是“多重打击学说”，其中代谢综合征起到主要作用，主要与胰岛素抵抗及有关蛋白和免疫成分介导的促炎过程相关。这些“打击”因素目前大部分尚未被定义，且在每位患者的发病中角色不一。

图. 2 非酒精性脂肪肝炎(NASH)的“多重打击”学说. oxLDL, 氧化低密度脂蛋白; TLR, Toll 样受体



### 危险因素及相关疾病

低风险人群的特点是：年轻，健康，少酒精摄入，不肥胖。



表 6 危险因素及相关的疾病

危险因素	疾病进展	相关疾病
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 胰岛素抵抗/代谢综合征</li> <li>• 空回肠旁路手术</li> <li>• 年龄—40 - 65 岁风险最大, &lt; 10 岁的儿童也有发病</li> <li>• 种族—西班牙裔和亚裔的风险较高,美国黑人中风险较低</li> <li>• 阳性家族史—遗传易感性</li> <li>• 药物和毒物—如,胺碘酮, 己烷雌酚, 他莫昔芬, 马来酸盐, 哌克昔林, 类固醇, 合成雌激素, 甲氨喋呤, 四环素, 高活性抗逆转录病毒药物 (HAART)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肥胖,BMI 和腰围增加               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 难控性糖尿病</li> </ul> </li> <li>• 高血糖, 高甘油三酯血症</li> <li>• 少锻炼久坐的生活方式</li> <li>• 胰岛素抵抗</li> <li>• 代谢综合征</li> <li>• 年龄</li> <li>• 遗传因素</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高脂血症</li> <li>• 胰岛素抵抗/代谢综合征</li> <li>• 2 型糖尿病</li> <li>• 丙肝</li> <li>• 急剧消瘦</li> <li>• 全胃肠外营养</li> <li>• Wilson's 病, Weber-Christian 病, <math>\beta</math> 脂蛋白血症, 憩室病, 多囊卵巢综合征, 阻塞性睡眠呼吸暂停</li> </ul>

表 7 胰岛素抵抗计算

名称	公式	胰岛素抵抗水平
HOMA	$\frac{\text{空腹胰岛素 (mU/L)} \times \text{空腹血糖 (mmol/L)}}{22.5}$	> 1.8–2.0
QUICKI	$1 / (\log(\text{空腹胰岛素 } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{空腹血糖 mg/dL}))$	< 0.35
估算	$\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖}$	> 700

HOMA, 稳态模式评估; QUICKI, 胰岛素敏感性监测指数定量.

表 8 肥胖症的 NASH 计分系统

因素	得分
高血压	1
2 型糖尿病	1
AST $\geq$ 27 IU/L	1
ALT $\geq$ 27 IU/L	1
睡眠呼吸暂停	1
非黑种人	2
总分	NASH 危险度
0-2	低
3-4	中等
5	高
6-7	极高

### 预后及并发症

- NAFLD 逐步进展到 NASH，肝硬化/肝功能衰竭及 HCC。
- NAFLD 并不会加剧肝毒性，一些药物副作用包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂在内，更不可能发生。
- NAFLD 和并存的肥胖及相关的代谢因素会加剧其他的肝脏疾病—如酒精性肝病。
- NAFLD 和丙肝或人免疫缺陷病毒（HIV）并存会使预后变差且药物治疗反应下降。
- 基因 3 型丙肝通常和脂肪变性相关，从而有可能混淆丙肝和 NASH 抑或两者并存的诊断。
- 肝活检可以明确疾病严重程度，但仅仅只有纤维化程度而非炎症和坏死程度可以作为预后指标。
- NASH + 桥接纤维化或肝硬化时组织学上可以进展到终末期肝病。
- 终末期 NASH 是隐源性肝硬化一个未被发现的常见原因；尤其在老年 NASH 患者中，进行性肝纤维化常常被脂肪变性和血清学指标的稳定或改善而掩盖。
- NASH 相关的 (隐源性) 肝硬化增加了肝细胞肝癌（HCC）的风险
- NASH 肝硬化患者死亡的原因
  - 肝衰竭
  - 败血症
  - 静脉曲张出血
  - HCC
  - 心血管疾病

表 9 和单纯脂肪变性及酒精性脂肪性肝炎(ASH)相比 NASH 的生存率

生存率	单纯脂肪变性	NASH	ASH
5 年	正常	67%	59%
10 年	正常	38%	15%

表 10 从 NAFLD 到 NASH 到 肝硬化/肝衰竭 及 HCC 的疾病进程. 因不同的定义、不同的研究人群及不同的诊断方法, 各患病率及发病率有很大的差异

研究人群	疾病进展的发生率
<b>NAFLD → NASH</b>	
一般人群	10–20%
无炎症和纤维化	5%
高风险, 重度肥胖	37%
<b>NAFLD → 肝硬化</b>	
单纯脂肪变性	超过 10–20 年 0–4%
<b>NASH → 纤维化</b>	
三级转诊中心的患者	诊断时 25–33%
高风险, 重度肥胖	23%
<b>NASH → 肝硬化</b>	
高风险, 重度肥胖	5.8%
三级转诊中心的患者	诊断时 10–15%
一般人群	超过 10–20 年 3–15%
一般人群	超过 5 年 5–8%
<b>NASH → 肝衰竭</b>	
肝硬化	7–10 年后 38–45%
<b>NASH → 肝细胞肝癌</b>	
肝硬化	每年 2–5%

- 纤维化进展的独立预测因子:
  - 年龄 > 45–50
  - BMI > 28–30 kg/m<sup>2</sup>
  - 胰岛素抵抗程度
  - 糖尿病
  - 高血压

- NASH 生存的负面影响因素:
  - 糖尿病, 血清 ALT 和 AST 升高
- — 老年病人及初次肝活检提示有坏死性炎症
  - 老年病人, 异常的空腹血糖, 肝硬化

## 4 诊断

### 患者的病史及临床评估

- 症状:
  - 大部分患者中 NASH 并无特异性症状。
  - 通常有一些像乏力、不适、腹部不适等模糊症状
- 有以下任意表现, 尤其是有 AST/ALT 异常史, 应进一步检查 NAFLD/NASH:
  - 肥胖, 尤其是肥胖症 (BMI > 35)
  - 2 型糖尿病
  - 代谢综合征
  - 阻塞性睡眠呼吸暂停史
  - 胰岛素抵抗 (见表 7)
  - 无法用其他原因解释的慢性 AST/ALT 升高病史,
- 具体的饮酒史, 女性病人 < 20 g/天, 男性 < 30 g/天, 这点至关重要, 因目前尚无有效鉴别 ASH 和 NASH 的诊断试验。
  - 应用适当的专业问卷或者评分系统评价酒精摄入。
  - CAGE 问卷: CAGE 四个问题的首字母缩写: 你有没有觉得你需要减少你喝酒, 别人批评你喝酒使你恼怒吗, 喝酒感到愧疚, 一睁眼就需要喝酒? CAGE 是筛选酗酒的常用方法, 如果有一个回答是肯定的或者酒精使用障碍识别试验(AUDIT)得分高于 8 分就认为酒精摄入和临床有相关性。

尽管一般对于有潜在肝脏疾病的患者建议其避免饮酒, 但是对于有冠脉疾病的代谢综合征患者会产生一些问题, 因适量饮酒对他们是有利的。有限的研究提示适度饮酒 (每天 0.12 L / 4 液盎司) 能降低 NAFLD 的患病率。但未有数据表明该方法对于已有 NAFLD 患者有治疗作用。

- 中心性肥胖和活检组织的炎症程度相关, 颈背部的脂肪增生 (水牛背) 和肝细胞损伤相关
- 在进展期肝病体检中可有: 蜘蛛痣, 腹水, 肝脾肿大, 肝掌, 黄疸, 肝性脑病。

### 常规的实验室及影像学检查

- ALT 和 AST 升高:
  - 约在 10% NASH 病人中, ALT 和 AST 有可能正常, 尤其是单纯脂肪变性时
- — 铁蛋白水平异常而转铁蛋白饱和度正常时应进一步排查 NASH.
- AST/ALT 比例 < 1— 在酒精性肝炎中该比值常 > 2 .

- 典型的影像学检查证实肝脏脂肪积聚:
  - 磁共振 (MRI) 检查有定量价值, 但并不能区别 NASH 和 ASH.
  - 超声是脂肪肝常规的筛查手段

如果脂肪含量 < 33%, 任何影像检查都不能精确的鉴别脂肪, 且影像学都不能鉴别 NASH 和 ASH

#### 排除试验

- 病毒性肝炎—乙肝表面抗原, 丙肝病毒抗体 或 HCV-RNA, 甲肝抗体 IgM, 戊肝抗体 (合适的环境中);但是需注意的是患者可能是病毒性肝炎和 NAFLD/NASH 并存
- 酒精相关的肝脏疾病包括酒精性脂肪性肝炎.
- 自身免疫性肝病
- 先天性慢性肝脏病: 遗传性血色病, Wilson's 病,  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺陷, 多囊卵巢综合征.
- 药物性肝病.

#### 实验室检查, 评分系统及影像学检查

为了能无创性诊断 NASH, 避免肝活检, 各种评分系统或成像技术已形成, 但尚没有在前瞻性的双盲研究中被严格测试过, 同时也不能有效预测疾病预后及治疗反应。大部分特异性的血清学检查或评分在单个实验室或研究实验室可以做, 但成本较大, 对于资源条件有限的国家价值几乎不大。专门的成像技术如利用控制衰减系数进行的纤维化扫描(FibroScan), 正电子发射成像扫描(PET)同样也是高成本、数量有限而有局限性, 且无足够的对照数据支持。

在 Dowman et al. [7]. 的文章中可以找到不同成像模式的系统回顾及有关数据。关于该问题的另一个详细讨论发表在 Ratziu et al. [11]. 所涉及的方法显示出广阔的应用前景但目前尚不能普遍推广。

#### 肝活检

尽管肝活检是有创性检查, 且有潜在的样本误差及组织病理学上判断的不一致性, 但对于 NASH 的诊断及分级仍需肝活检。目前最常用的组织学评分系统概括在表 11 中。它主要是用来评估对照试验中的实验性疗法的效果, 而不是诊断 NASH, 且经过独立验证对成人和儿童的 NAFLD 或 NASH 都适用。除了肝活检尚无其他有效鉴别 NAFLD/ALD 及 NASH/ASH 的方法。因肝活检确切的判断有一定难度, 因而, 最好由经验丰富的肝脏病理学家进行读片且做出组织病理学诊断。

表 11 NASH 临床研究网络组织学评分系统

NASH 活动分级: 分级= 总分: S + L + B (0-8 级)					
脂肪变	S 分	小叶炎症	L 分	肝细胞气球样变	B 分
< 5%	0	无	0	无	0
5-33%	1	< 2	1	少许气球样细胞	1

34–66%	2	2–4	2	许多气球样细胞	2
> 66%	3	> 4	3		
NASH 纤维化分期			分期		
无			0		
肝腺泡 3 区轻度窦周纤维化			1a		
肝腺泡 3 区中度窦周纤维化			1b		
仅有门脉周围纤维化			1c		
肝腺泡 3 区窦周纤维化合并门脉周围纤维化			2		
桥接纤维化			3		
肝硬化			4		

Source: Kleiner et al., *Hepatology* 2005;41:1313–21 [35].

肝活检及组织学检查主要为了证实 NASH 的诊断并进行分级和分期，同时排除有下述一项或以上异常的其他诊断：

- 血清铁蛋白异常但转铁蛋白饱和度无升高
- 血细胞减少
- 脾肿大
- 慢性肝病的临床征象
- 糖尿病及持续的 AST/ALT 升高
- 肥胖及年龄 > 45 或 AST/ALT 异常
- 不明原因肝肿大

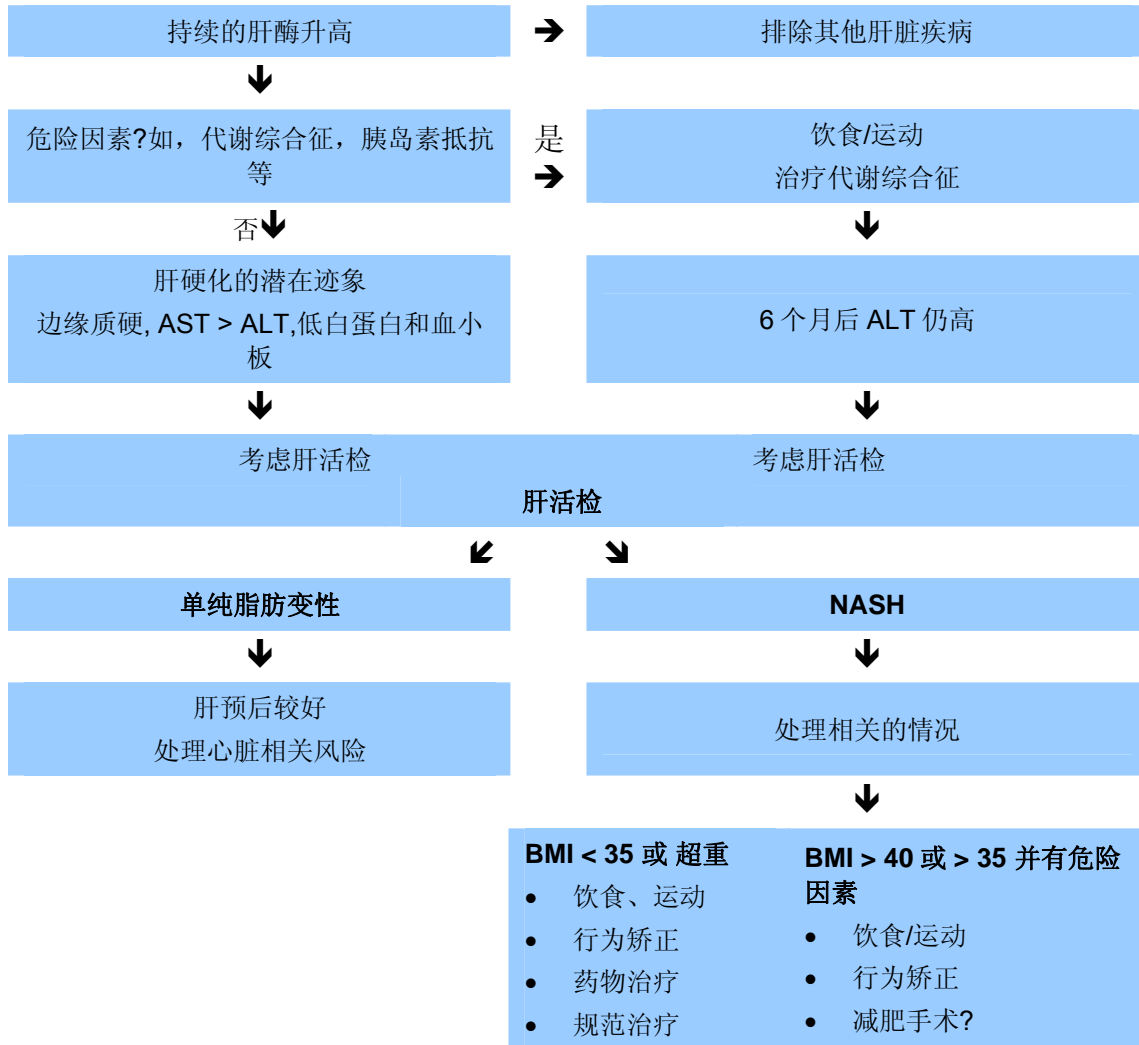
表 12 脂肪肝的诊断检查

检测	敏感性	特异性	备注
组织学，肝活检	金标准	不能有效区分 ASH 和 NASH	同一标本不同病理学家之间读片后的诊断有很大差异，最好由经验丰富的肝脏病理学家诊断
肝酶	低	低	通常 AST/ALT < 1.0; 其值亦有可能是正常的
影像学			
超声	有限	有限	脂肪变性 > 33% 才敏感; 结果和操作者有一定相关性
MRI, MRS, CT 平扫或增强	结果未被明确认证且有多变性		检查费用高，设备少，不能区分脂肪变性和纤维化，或 NASH 和 ASH，不能对疾病分期，当脂肪变性 < 33% 时敏感性很差; 详见参考资料列表或扩展引用列表

ALT, 丙氨酸转氨酶; ASH, 酒精性脂肪性肝炎; AST, 天冬氨酸转氨酶; CT, computed tomography 计算机断层扫描; MRI, magnetic resonance imaging 磁共振成像; MRS, magnetic resonance spectroscopy 磁共振波谱分析; NASH, 非酒精性脂肪性肝炎

### NASH 的诊断策略

图. 3 NAFLD 的处理流程. 参考 Rafiq 和 Younossi [10].



#### 肝酶检测及肝脏超声:

- 有胰岛素抵抗/代谢综合征/糖尿病就诊的患者

#### 评估脂肪变性的影像学检查:

- 肝酶升高的患者

#### 肝活检:

- 当肝酶升高且肝脏超声提示有脂肪变性, 且高度怀疑有进展的纤维化
- 当非侵入性检查不能确定疾病严重性和纤维化程度时可以借助肝活检
- 适用于有慢性肝病(除外 NAFLD) 且有代谢危险因素, 胰岛素抵抗及超声提示脂肪变性的患者
- 转铁蛋白饱和度正常而铁蛋白升高时必须除外 NASH.
- 一些高危人群的外科手术期间—例如,减肥手术, 胆囊切除术。

没有一项非侵入性检查能排除其他一些可能的基础疾病或对疾病进行预后分期。最后，NAFLD/NASH 是一个排除性诊断，经常用肝活检证实该诊断并对疾病进行分期、排除其他肝病并衡量积极治疗的紧迫性。

图. 4 怀疑有 NAFLD 并排除其他肝病的病人中肝脏活检的流程

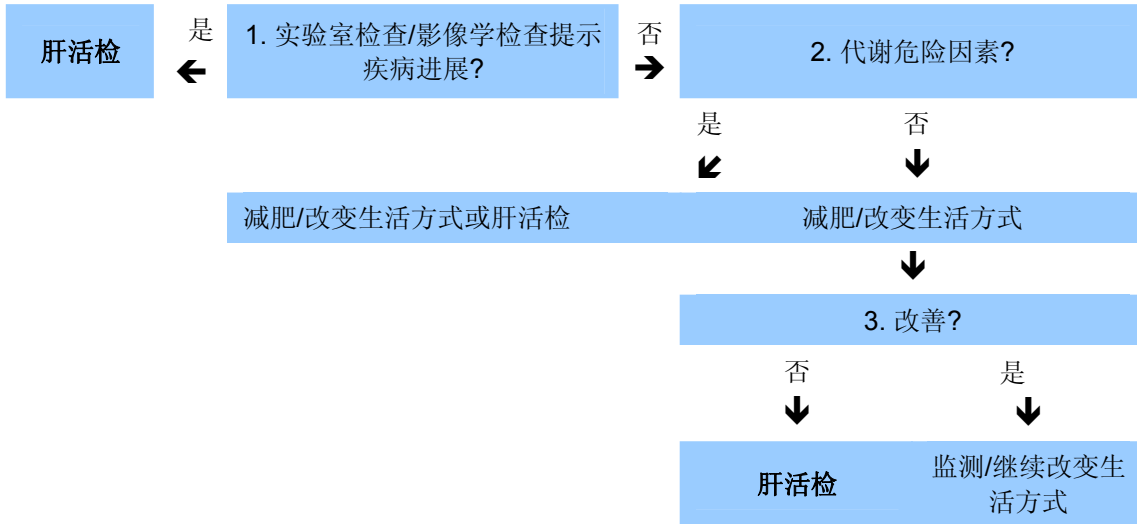
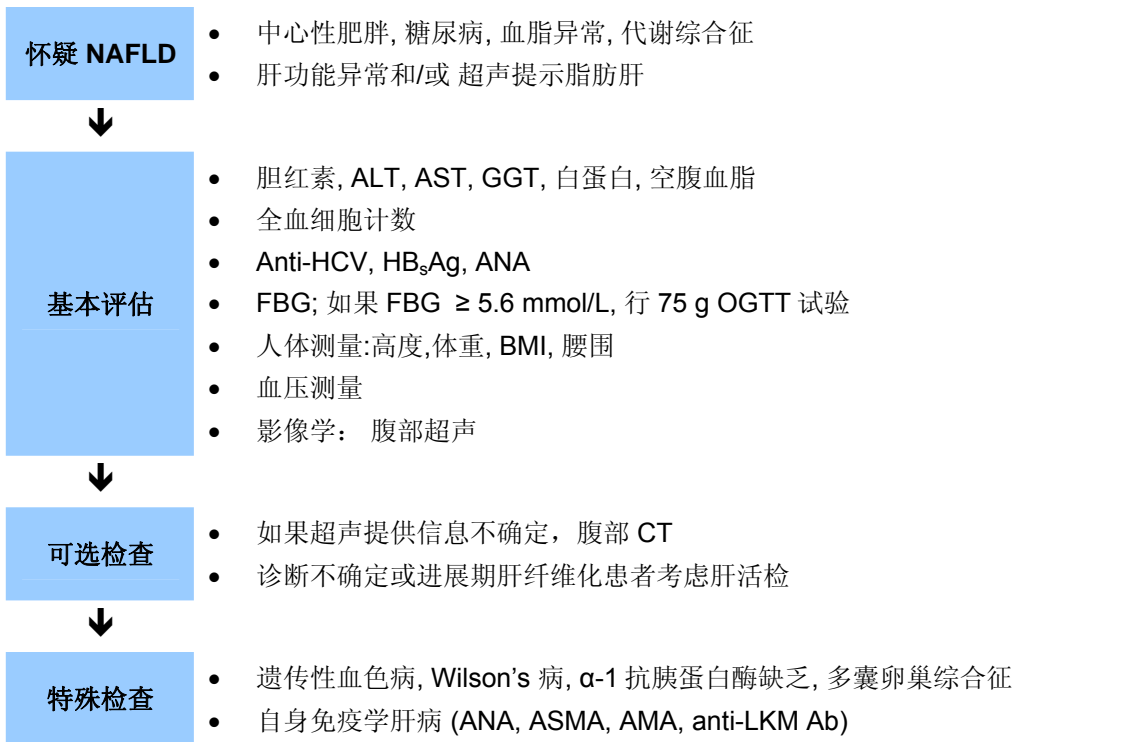


图. 5 NAFLD 的诊断方法



ALT: 丙氨酸转氨酶; AMA: 抗线粒体抗体; ANA: 抗核抗体; anti-LKM Ab: 抗肝肾微粒体抗体; ASMA: 抗平滑肌抗体; AST: 天冬氨酸转氨酶; BMI: 体质指数; CT: 计算机断层扫描; FBG: 空腹血糖; GGT: 谷氨酰转肽酶; HB<sub>s</sub>Ag: 乙肝表面抗原; HCV: 丙肝病毒; LFT: 肝功能测试; OGTT: 口服葡萄糖耐量试验.



## 分级—怀疑 NAFLD/NASH 病人的诊断措施

表 13 充裕的、中等的、有限资源的分级诊断

1 级—充裕的资源条件	所需条件	可行性	备注
1 评估风险因素的病史及家族史, 酒精摄入是病史的关键	需适度的医疗培训	接触患者, 但有时病史不可靠	第一步确定潜在的病人: > 20 g/天, 女性 > 30 g/天, 男性
2 评估风险因素, BMI, 腰臀比的系统体格检查	需适度的医疗培训	接触患者	
3 检测血清肝脏转氨酶	是	普遍可及	有可能正常
4 放射学评估	超声; MRI 更量化	普遍可及	如果脂肪含量 < 33% 则不敏感; 不能区分 ASH 和 NASH
5 血清学排除病毒性肝炎	HB <sub>s</sub> Ag, HCV Ab, 必要时 HEV Ab	普遍可及	可能和 NASH 并存且加速其进展
6 空腹血糖, 血脂, HbA <sub>1c</sub>	现有的		
7 胰岛素抵抗的筛查	现有的		如果阳性需进一步评估 NAFLD/NASH
8 排除其他慢性肝病	可选的及一些特殊检查 (见图 5)	普遍可及; 虽昂贵但对排除一些可治性的并存的疾病非常重要	成本可能受限
9 肝活检组织学检查	普遍可及	要求有经验的病理学家	对排除其他疾病及对疾病分级和分期的确定性检查; 但不能有效区分 NASH 和 ASH

### 2 级—中等资源条件

- 1 病史和家族史及酒精摄入史
- 2 系统的体格检查评估危险因素, BMI, 和腰臀比
- 3 血清肝脏转氨酶检测
- 4 影像学评估: 超声
- 5 血清学检查除外病毒性肝炎: HB<sub>s</sub>Ag, HCV Ab, HEV Ab
- 6 空腹血糖, 血脂, HbA<sub>1c</sub>
- 7 胰岛素抵抗的筛查
- 8 排除其他慢性肝病: 可选的及一些特殊检查 (见图 5, 但并非所有都可用)
- 9 肝活检组织学检查

### 3 级—有限的资源条件

- 1 病史和家族史及酒精摄入史

**3 级—有限的资源条件**

- 2 系统的体格检查评估危险因素, BMI, 和腰臀比
- 3 血清肝脏转氨酶检测
- 4 影像学评估: 超声
- 5 血清学检查除外病毒性肝炎: HB<sub>s</sub>Ag, HCV Ab, HEV Ab
- 6 空腹血糖, 胆固醇, 甘油三酯

## 5 治疗

### 治疗基本原则

NAFLD/NASH 的治疗主要针对胰岛素抵抗和氧化应激。虽然一些治疗方法已经在进行临床试验, 但很多治疗的效果仍不确定, 有些方法如果治疗中断就会有反弹作用。NASH 的治疗目标是减轻组织损伤, 改善胰岛素抵抗和肝酶水平。

对 NAFLD/NASH 的药物治疗至今没有循证医学证据, 而生活方式的改变对于 NAFLD/NASH 的转归则尤为重要。

对于 NASH 病人, 目前还没有一个标准化的治疗方案, 主要的治疗措施是对一些合并症的处理。NASH 病人常常伴有肥胖症, 心血管疾病或者其它潜在的并发症而不适合做肝移植, 所以, 应积极治疗 NASH 预防肝硬化的进展。

改变生活方式的主要目的是降低过高的体重: 已有报道显示, 即使是逐步体重下降 5–10%也能改善肝组织学变化和肝酶, 但不能改善肝纤维化。一般通过积极的运动和改变久坐少动的生活方式都可以达到体重下降 5–10%这个目标。当然对于某些以胖为美, 追求胖, 或认为胖是一种富态的象征的国家或地区, 我们可能需要通过一些合适的方式向他们传输一些关于肥胖带来健康问题的知识。

肝脏功能衰竭的病人适合做肝移植。30–40%有 NASH 相关性肝硬化的病人需要做肝移植治疗。很多医疗中心拒绝给 BMI 升高的患者做肝移植(根据当地的肝移植标准,从 BMI > 35 至 BMI > 45)。同时, NASH 会在新移植的肝脏中复发, 或移植肝中新发。

### NASH 的治疗

如上所述, 生活方式的改变对于 NAFLD/NASH 的转归起到了关键作用, 至今还没有经过循证医学论证的治疗药物。

#### 改善代谢性疾病

建议患者合理地控制糖尿病, 高脂血症和心血管危险因素。研究表明阿托伐他汀和普伐他汀能改善 NASH 病人的组织学变化。NAFLD 病人伴血脂异常应该

给予他汀类药物治疗。有基础肝病的患者服用他汀类药物一般不会增加毒副反应，他汀类药物引起严重的肝毒性非常罕见。

### 提高胰岛素敏感性——降低体重

- **饮食:** 控制饮食的目标是体重下降 5–10%，一般要求患者每日摄入的热量应控制在患者所在年龄和性别群体每日正常摄入热量（如 2500 卡/天）的 75%。与过低热量饮食相比，适度热量限制但包含主要营养素的饮食对病人的饮食控制效果更好。应重视病人的低热量饮食和食物的种类，避免含果糖或反式脂肪酸的软饮和快餐，应多食富含  $\Omega-3$  或  $\Omega-6$  多不饱和脂肪酸的食物。病人可能很难坚持这样的饮食控制，许多病人体重一开始减轻，随后又升高了。
- **运动:** 鼓励病人每周进行 3-4 次中等强度的运动，使心率达到所在年龄人群最高心率的 60–75%
- 6 个月后评估饮食控制和运动的效果，如果无效则应考虑增加药物治疗等其他的治疗策略。
- 早期行减肥手术对有肥胖症的病人可能有效，但如果病人伴有肝硬化，很多医疗中心就会拒绝给该病人做减肥手术。有限的一些研究显示，一些患者在成功的减肥术后肝脏疾病明显改善，代谢综合征或胰岛素抵抗等并发症亦有改善。

目前，针对胰岛素抵抗的药物（如噻唑烷二酮和二甲双胍）已经被认可用于糖尿病的治疗，但对于 NAFLD/NASH 仅仅是实验性的治疗（具体见参考文献）

### 抗氧化剂和抗纤维化药物

抗氧化剂和抗纤维化药物（如维生素 E、己酮可可碱等）还没有被批准用于 NASH/NAFLD 的治疗。关于这两种药治疗 NASH/NAFLD 的双盲对照试验及有关数据仍很少，仍在实验研究阶段（具体见参考文献）

### 疗效监测

通过定期随访实时掌握病情发展和并发症，具体见表 14.

表 14 随访检查及时间

随访	推荐时间
评估体重下降、运动、饮食、生活方式转变	6 个月以后
血细胞和血小板计数	2 次/年
肝功能生化	2 次/年
凝血酶原时间	2 次/年

肝病门诊随访	6 个月随访一次, 之后 1 次/年, 具体根据随访结果
心血管危险因素筛查	1 次/1-2 年, 具体根据危险因素
肝组织活检	1 次/3-5 年, 具体根据治疗效果
影像学检查	根据病情需要

## 分级治疗

表 15 分级治疗——医疗资源充裕、中等、有限

1 级—资源充裕	所需条件	可行性	备注
1 减肥饮食 (个体化饮食, 根据总能量消耗和静息能量消耗), 运动, 教育	经过规范培训的保健师 指导	经过规范培训的医生, 护士, 营养师, 运动教练/理疗师 指导	<i>生活方式的改变是治疗 NASH 最有效的方法; 热情的治疗小组很有帮助</i>
2 控制糖尿病	关键危险因素之一; 公认的健康问题	医生, 护士, 营养师根据需要提供适当的培训	糖尿病患者必不可少
3 降脂药物	根据需要随时可提供; 饮食改变必不可少	医生, 护士, 营养师根据需要提供适当的培训	血脂高者必不可少
4 降低体重—减肥手术	普遍的, 虽然不是都有效	大手术; 仍旧需要长期生活方式的改变; 对已经肝硬化或门脉高压的患者可能不可行	应在肝硬化/门脉高压出现之前早期考虑; 已经被证实对很多 NASH/代谢综合征的转归有效
5 肝移植	一般在发达国家都能提供, 但不是所有的医疗中心或城市都有条件	对 BMI > 45 的患者一般不可行 (在某些医疗中心 > 35)	NASH 可能复发或在移植的肝脏中新发

2 级—中等资源	所需条件	可行性	备注
1 减肥饮食 (推荐热量的 75%), 运动, 教育	对保健师医师适度的培训	对保健师医师适度的培训	<i>生活方式的改变是治疗 NASH 最有效的方法; 热情的治疗小组很有帮助</i>
2 控制糖尿病	关键危险因素之一; 公认的健康问题	经过适当培训的医生, 护士, 营养师较多	糖尿病患者必不可少
3 降脂药物	因为价格的因素有时难以提供; 饮食控制有益于高脂血症患者	经过适当培训的医生, 护士, 营养师较多	对血脂高者非常重要

3 级—资源有限	所需条件	可行性	备注
1 减肥饮食, 运动, 教育	对保健师医师适度	对保健师医师适度	<i>生活方式的改变是治</i>

3 级—资源有限	所需条件	可行性	备注
	的培训	的培训	<i>疗 NASH 最有效的方法; 热情的治疗小组很有帮助</i>
2 控制糖尿病	关键危险因素之一; 公认的健康问题	通常是有条件的	糖尿病者必不可少
3 降脂药物	因有好的或一些仿制药而变得更普遍; 饮食控制亦有益于高脂血症患者	药物来源信息和保健医生的培训	对血脂高者非常重要

## 6 总结

- NAFLD 和 NASH 是一个全球性的公共健康问题，在发达国家和落后国家都广泛流行。
- 目前尚无充分的证据推荐在普通人群中筛查 NASH 和进展期肝病。
- 所有存在 NASH 危险因素的患者都应考虑患 NASH 的可能，但并不是所有存在危险因素的患者一定会发展成 NAFLD 或 NASH，也不是所有 NASH 病人都有标准的危险因素。
- 不是所有脂肪肝患者都需要强化性治疗。
- 所有病人都应该饮食控制和运动治疗。
- 对于存在 NASH 和/或其他肝脏疾病的危险因素的患者，应考虑行肝组织活检。
- NASH 患者或有 NASH 危险因素的患者首先应饮食控制和运动治疗，根据病情增加维生素 E 或己酮可可碱的治疗。只有在病人经过 6 个月到 1 年的生活方式改变体重仍未减轻 5–10% 时才考虑使用合适的试验性治疗，而且试验性治疗必须由合适的人给予。
- 以上治疗方法均无效时，应考虑行减肥手术，但手术时机应是肝硬化之前。
- 肝移植已经在肝功能衰竭的病人身上成功开展，但肝移植后仍可能复发 NASH，而且伴有肥胖症的患者不能行肝移植手术。
- NAFLD 和 NASH 在儿童（包括 <10 岁）中的发病率在升高，逐渐成为一个严重的儿科难题。
- 最终，NAFLD 和 NASH 的诊断是排除性诊断，需要仔细排除其他疾病可能。正如临床医生不能单靠临床资料诊断 NASH，病理医生虽然可以诊断脂肪性肝炎的病理学改变，但也不能鉴别病变是非酒精源性还是酒精源性。

## 参考文献

### 立场声明和综述

就像上述简介部分所言，目前尚无足够的随机对照双盲研究能提供一个循证医学的指南，以下是一些观点立场、综述、专家意见的清单。

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–31. PMID: 11961152.
2. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology* 2011;53:1792–4. doi: 10.1002/hep.24403. PMID: 21557278.
3. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–20. PMID: 15085483.
4. 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;55:2005–23. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764
5. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:202–8. PMID: 20168226.
6. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649–57. PMID: 12016429.
7. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:525–40. doi:10.1111/j.1365-2036-2010.04556.x. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21198708.
8. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–89. PMID: 20041406.
9. *Lancet* 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793): virtually this entire issue addresses the global obesity pandemic, with articles on world epidemiology, cultural and political costs, pathogenesis, therapy, and proposed approaches to the problem. A virtual primer on global obesity. Articles are detailed in the next section, under Epidemiology.
10. Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009;13:249–66. PMID: 19442917.
11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–84. Epub 2010 May 7. PMID: 20494470
12. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344–53. doi: 10.1002/hep.24376. PMID: 21520200.
13. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682–98. PMID: 18471547.
14. 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;24:274–85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. Epub 2011 May 30. PMID: 2162852.
15. Vuppalachi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306–17. PMID: 19065650.

## 延伸阅读

需进一步了解该指南中推荐内容的额外信息和相关文件，可参考以下各标题下面的参考文献

### *Epidemiology*

16. Lancet 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793).
- 16a. Editorial. Urgently needed: a framework convention for obesity control Lancet 2011;378:742. PMID: 21872732.
- 16b. Baur LA. Changing perceptions of obesity—recollections of a paediatrician. Lancet 2011;378:762–3. PMID: 21877330.
- 16c. Dietz WH. Reversing the tide of obesity. Lancet 2011;378:744–6. PMID: 21872735.
- 16d. Freudenberg N. The social science of obesity. Lancet 2011;378:760.
- 16e. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood DT, et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. Lancet 2011;378:838–47. PMID: 21872752.
- 16f. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. Lancet 2011;378:826–37. PMID: 21872751.
- 16g. King D. The future challenge of obesity. Lancet 2011;378:743–4. PMID: 21872734.
- 16h. Mozaffarian D. Diets from around the world—quality not quantity. Lancet 2011;378:759.
- 16i. Pincock S. Boyd Swinburn: combating obesity at the community level. Lancet 2011;378:761. PMID: 21872738.
- 16j. Rutter H. Where next for obesity? Lancet 2011;378:746–7. PMID: 21872736.
- 16k. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. Lancet 2011;378:804–14.
- 16l. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. Lancet 2011;378:815–25. PMID: 21872750.
17. Adams LA. Mortality in nonalcoholic fatty liver disease: clues from the Cremona study. Hepatology 2011;54:6–8. doi: 10.1002/hep.24445. PMID: 21618568.
18. Centers for Disease Control and Prevention. 1990–2010 changes of percentage of obese adults in the USA (BMI > 30). Available at: [www.cdc.gov/obesity/data/trends.html](http://www.cdc.gov/obesity/data/trends.html).
19. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011;378:31–40. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705069.
20. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. Hepatology 2009;49:1537–44. PMID: 19291789.
21. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. Lancet 2005;365:1398–405.
22. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. Lancet 2010;376:984–90. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20691469.
23. Passas G, Akhtar T, Gergen P, Hadden WC, Kahn AQ. Health status of the Pakistani population: a health profile and comparison with the United States. Am J Public Health 2001;91:93–8.
24. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011;140:124–31. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20858492.

25. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009; Overweight and obesity—summary of prevalence by region. Geneva: World Health Organization, 2004. Available at: [www.who.int/evidence/bod](http://www.who.int/evidence/bod) and [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/risk\\_factors/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/risk_factors/en/index.html).
26. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–530.e1; quiz e60. Epub 2011 Mar 25. PMID:21440669.

### *Pediatric epidemiology*

27. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150–5. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20888433.
28. Galal OM. The nutrition transition in Egypt: obesity, undernutrition and the food consumption context. *Public Health Nutr* 2002;5:141–8. Review. PMID: 12027277.
29. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:613–8. PMID: 15598336.
30. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2007;74:401–7. PMID: 17476088.
31. Salazar-Martinez E, Allen B, Fernandez-Ortega C, Torres-Mejia G, Galal O, Lazcano-Ponce E. Overweight and obesity status among adolescents from Mexico and Egypt. *Arch Med Res* 2006;37:535–42. PMID: 16624655.

### *Histologic diagnosis*

32. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010;51:373–5. Erratum in: *Hepatology* 2010 May;51(5):1868. PMID: 20101746.
33. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286–96. Review. PMID: 21072891.
34. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–74. PMID: 10484010.
35. 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;41:1313–21. PMID: 15915461.
36. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:643–50. PMID: 19478676.
37. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:737–45. doi: 10.1002/hep.24131. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21360720.

### *Noninvasive diagnosis*

38. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54. PMID: 17393509.



39. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
40. Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;47:373–5. PMID: 18220279.
41. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33. PMID: 17081293.
42. 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;54:145–52. doi: 10.1002/hep.24356. PMID: 21488080.
43. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciofica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008;47:1916–23. PMID: 18433022.
44. Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease liver fat score and fat equation to predict and quantitate hepatic steatosis: promising but not prime time! *Gastroenterology* 2009;137:772–5. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19638269.
45. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008;206:480–8. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18308219.
46. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082–9. doi: 10.1002/hep.24452. PMID: 21618575.
47. Hettihawa LM, Palangasinghe S, Jayasinghe SS, Gunasekara SW, Weeraratna TP. Comparison of insulin resistance by indirect methods—HOMA, QUICKI and McAuley—with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: a pilot study. *Online J Health Allied Sci* 2006;1:2. Available at: <http://www.ojhas.org/issue17/2006-1-2.htm>.
48. Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144–7. PMID: 11788638.
49. Imbert-Bismut F, Naveau S, Morra R, Munteanu M, Ratziu V, Abella A, et al. The diagnostic value of combining carbohydrate-deficient transferrin, fibrosis, and steatosis biomarkers for the prediction of excessive alcohol consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:18–27. PMID: 19011575.
50. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10. PMID: 10902758.
51. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500–3. Epub 2005 Mar 1. PMID: 15741351.
52. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–72. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19524579.
53. 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;28:412–9. PMID: 3899825.
54. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10. PMID: 16375767.

55. 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;123:745–50. PMID: 12198701.
56. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333–9. PMID: 15677489.
57. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratzu V, Imbert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006;44:1175–85. Epub 2006 Mar 13. PMID: 16580087.
58. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographic diagnosis of fatty liver: significance of the liver–kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:43–50. PMID: 6220488.

### *Hepatitis C and NAFLD/NASH*

59. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006;44:1648–55. PMID: 17133473.
60. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1177–86. PMID: 16729327.
61. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009;137:549–57. Epub 2009 May 13. PMID: 19445938.
62. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005;33:145–50. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16202646.
63. Negro F, Clément S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:681–8. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19732324.
64. Popkin BM. Is the obesity epidemic a national security issue around the globe? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2001;18:328–31. PMID: 21543976.
65. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Metabolic factors and non-alcoholic fatty liver disease as co-factors in other liver diseases. *Dig Dis* 2010;28:186–91. Epub 2010 May 7. PMID: 20460909.
66. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–9. PMID: 16502396.
67. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–50. PMID: 20879883.

### *Pathophysiology*

68. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–8. PMID: 20209604.
69. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S104–12. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18304679.
70. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251–64. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20368739.
71. Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813–4. PMID: 11693313.

72. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia* 2009;13:127. PMID:19561788.
73. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:753–9. Epub 2010 Sep 22. PMID: 21126792.

### Treatment

74. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961–71. PMID: 20301112.
75. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–20. doi: 10.1002/hep.24127. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21319198
76. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082–90. PMID: 15842582.
77. 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;141:1249–53. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21726509.
78. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FL, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007340. PMID: 20091629.
79. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947–54. PMID: 18454505.
80. Geier A. Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:273–5. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21236303.
81. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? *Adv Ther* 2008;25:1141–74. PMID: 18972077.
82. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Rosiglitazone: possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2008;48:174–6. Epub 2007 Nov 5. PMID: 18022724.
83. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396–402. Epub 2008 Aug 19. PMID: 18986848.
84. Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, et al. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011;55:415–25. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21184788
85. Neuschwander-Tetri BA. NASH: Thiazolidinediones for NASH—one pill doesn't fix everything. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:243–4. PMID: 20442730.
86. 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;51:121–9. PMID: 19827166.
87. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heutier 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;135:100–10. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18503774
88. 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;362:1675–85. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778.

89. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060–6. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16140415.
90. 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;54:1610–9. doi: 10.1002/hep.24544. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21748765.
91. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791–8. PMID: 18972405.