



Steatosi epatica non alcolica 2021

Linee guida per la pratica clinica
dell'Associazione Italiana per lo Studio del
Fegato (AISF), della Società Italiana di
Diabetologia (SID) e della Società Italiana
dell'Obesità (SIO)



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 18 marzo 2022

Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
Società Italiana di Diabetologia (SID)
Società Italiana dell'Obesità (SIO)

Steatosi epatica non alcolica 2021: linee guida per la pratica clinica dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO)

Coordinatori: Giulio Marchesini; **Membri AISF:** Elisabetta Bugianesi, Patrizia Burra, Fabio Marra, Luca Miele, Anna Alisi, Pietro Vajro, Mario Masarone, Salvatore Petta, Marcello Persico, Gianluca Svegliati-Baroni, Luca Valenti; **Membri SID:** Massimo Federici, Francesco Purrello, Ferdinando Carlo Sasso, Giovanni Targher; **Membri SIO:** Luca Busetto, Maria Letizia Petroni, Ferruccio Santini; **Metodologi:** Calogero Cammà, Agostino Colli.

Qualifica ed affiliazione:

Giulio Marchesini: Professore Ordinario f.r. di Scienze e Tecniche Dietetiche dell'Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, IRCCS-Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Elisabetta Bugianesi: Professore Associato di Gastroenterologia, Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università di Torino

Patrizia Burra: Professore Ordinario di Gastroenterologia, Medico Specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Trapianto Multiviscerale-Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Azienda Ospedale-Università di Padova

Fabio Marra: Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

Luca Miele: Ricercatore Universitario Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Anna Alisi: Responsabile dell'Unità di Ricerca di Genetica Molecolare dei Caratteri Complessi, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS (Roma)

Pietro Vajro: Professore Ordinario di Pediatria - Unità Operativa di Pediatria - AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona - Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontostomatologia "Scuola Medica Salernitana" - Università degli studi di Salerno, Baronissi (Salerno).

Mario Masarone: Professore Aggregato di Medicina Interna -Divisione di Clinica Medica ed Epatologia - AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona - Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontostomatologia "Scuola Medica Salernitana" - Università degli studi di Salerno, Baronissi (Salerno).

Salvatore Petta: Professore Associato di Gastroenterologia - Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento ProMISE, Università of Palermo

Marcello Persico: Professore Ordinario di Medicina Interna -Divisione di Clinica Medica ed Epatologia - AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona - Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontostomatologia "Scuola Medica Salernitana" - Università degli studi di Salerno, Baronissi (Salerno).

Gianluca Svegliati-Baroni: Professore Associato in Gastroenterologia, SOSD Danno Epatico e Trapianti, Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti Ancona; Centro Interdipartimentale Obesità, Università Politecnica delle Marche.

Luca Valenti: Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia e Trapianti (DEPT), Università degli Studi di Milano, UOC Centro Trasfusionale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Massimo Federici: Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Direttore della U.O.C. "Attività Ambulatoriale/DH/PAC/PDTA Medici e Centro Aterosclerosi", Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia,

Francesco Purrello: Professore Ordinario di Medicina Interna, Università di Catania, Ospedale Garibaldi, Catania

Ferdinando Carlo Sasso: Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche Avanzate, Università della Campania Luigi Vanvitelli

Giovanni Targher: Professore associato di Endocrinologia, U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Luca Busetto: Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Maria Letizia Petroni: Professore Associato in Scienze Tecniche Dietetiche - SSD Nutrizione Clinica e Metabolismo, IRCCS Policlinico Sant'Orsola-Malpighi e Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Ferruccio Santini: Professore Associato di Endocrinologia - Università di Pisa. Responsabile della sezione "centro obesità" afferente all'U.O. Endocrinologia 1 dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana.

Calogero Cammà: Professore Ordinario di Gastroenterologia - Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento ProMISE, Università of Palermo

Agostino Colli: Research scientist, Department of Transfusion Medicine and Haematology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico. Milan, Italy

INDICE

Abstract	pagina 3
Introduzione	pagina 3
Importanza epidemiologica della malattia e fattori di rischio	pagina 3
Mortalità e morbilità della NAFLD	pagina 5
Carcinoma epatocellulare e tumori extraepatici	pagina 6
“Lean NAFLD” - NAFLD Magra	pagina 6
Metodi per lo sviluppo delle linee guida	pagina 6
Domande PICO e raccomandazioni	pagina 7
Tabella riassuntiva dei quesiti PICO e relative raccomandazioni	pagina 7
A) Valutazione della gravità della malattia	pagina 11
B) Perdita di peso e intervento comportamentale per NAFLD	pagina 18
C) Trattamento farmacologico della NAFLD	pagina 21
D) NAFLD e trapianto epatico	pagina 26
E) Diagnosi di NAFLD in popolazione generale	pagina 28
Conclusioni	pagina 31
Strategie di implementazione, monitoraggio e revisione	pagina 31
Dichiarazioni	pagina 31
Ringraziamenti	pagina 31
Bibliografia	pagina 32
Appendice 1: Strategia della ricerca	pagina 49
Appendice 2: Tabelle delle evidenze GRADE	pagina 55
Appendice 3: Conflitti di interesse	pagina 112
Appendice 4: Tabella di agreement sui quesiti PICO	pagina 114

Abstract

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una malattia epatica comune ed emergente negli adulti, parallelamente all'epidemia di obesità e diabete, che può condurre ad eventi importanti (carcinoma epatocellulare e malattia epatica terminale). Negli ultimi anni, prove crescenti hanno aggiunto approfondimenti sull'epidemiologia, la storia naturale, la diagnosi e la terapia basata sul trattamento farmacologico o sugli interventi sullo stile di vita della NAFLD. In questo scenario in rapida evoluzione, i membri dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO) hanno esaminato le attuali conoscenze sulla NAFLD. La qualità delle prove pubblicate è stata valutata con metodo GRADE e le raccomandazioni pratiche sono state formulate seguendo le regole e la metodologia suggerite in Italia dal Centro Nazionale per l'Eccellenza delle cure (CNEC) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Ove possibile, tali raccomandazioni dovrebbero essere inserite nel contesto del Sistema Sanitario Italiano, con riferimento all'esperienza specifica e alle risorse diagnostiche e gestionali locali.

Introduzione

Il presente *report* è una sintesi delle Linee Guida di Pratica Clinica promosse da una collaborazione congiunta tra l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), la Società Italiana di Diabetologia (SID) e la Società Italiana dell'Obesità (SIO). Le attuali conoscenze sulla diagnosi e il trattamento della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) si traducono in rilevanti raccomandazioni pratiche per la gestione secondo le regole e la metodologia suggerite in Italia dal Centro Nazionale per l'Eccellenza delle cure (CNEC) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). In questa sintesi, delineiamo l'importanza epidemiologica della malattia e dei rischi associati alla sua progressione, seguito da quesiti e raccomandazioni PICO.

Importanza epidemiologica della malattia e fattori di rischio

La storia naturale della steatosi epatica non alcolica (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease* - NAFLD) è stata ampiamente studiata negli ultimi 20 anni [1, 2]. La steatosi è il segno distintivo della NAFLD ed è stata identificata come un fattore di rischio indipendente per l'intero spettro dei danni epatici, inclusi infiammazione, *balloning* e fibrosi [3]. La diagnosi di NAFLD richiede l'esclusione sia di eventuali cause secondarie sia di un consumo di alcol ≥ 30 g al giorno per gli uomini e ≥ 20 g al giorno per le donne [4]. Recentemente, una *consensus* di esperti ha proposto di superare l'attuale nomenclatura "NAFLD" e di adottare, per una definizione "positiva", l'acronimo *Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) utilizzando le disfunzioni metaboliche come criteri diagnostici, indipendentemente dalla presenza di altre cause di malattia epatica [5]. La prevalenza media mondiale della NAFLD nella popolazione generale è del 24,1%, e varia dal 13,5% in Africa al 31,8% in Medio Oriente, con differenze tra gli studi legate anche ai metodi diagnostici, all'età, al sesso ed all'etnia [1]. Studi italiani indicano una prevalenza del 22,5-27,0% nella popolazione generale [6-9], con una prevalenza del 2% di fibrosi avanzata (diagnosticata con metodiche non invasive) dovuta a NAFLD [9]. La prevalenza aumenta nei pazienti con comorbidità metaboliche e con sindrome metabolica (MetS), definita dalla presenza di almeno tre alterazioni metaboliche fra elevata circonferenza vita (≥ 94 cm negli uomini; ≥ 80 cm nelle donne in Europa), elevati trigliceridi (≥ 150 mg/dL), ridotto colesterolo HDL-C (< 40 mg/dL negli uomini; < 50 mg/dL nelle donne), elevati valori di pressione arteriosa (pressione sistolica ≥ 130 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 85 mmHg o trattamento con farmaci anti-ipertensivi) e elevati valori di glicemia a digiuno (≥ 100 mg/dL o trattamento con ipoglicemizzanti) [10]. La NAFLD si osserva nel 54-90% [9, 11] e nel 78,8% [11] dei casi nell'obesità o nella MetS, rispettivamente. Nello studio *Dionysos*, la presenza di steatosi era strettamente associata all'obesità [12] e nel *Dionysos and Nutrition Liver Study* il rischio di NAFLD era incrementato di 9 volte in presenza di BMI ≥ 30 kg/m² e di 6 volte in caso di obesità addominale (circonferenza vita ≥ 102 cm nei maschi, ≥ 88 nelle femmine) [6], indipendentemente

dall'alterazione degli enzimi epatici. Enzimi epatici aumentati, considerati indici surrogati di NAFLD quando non associati ad altra malattia epatica nota, sono stati riportati nel 21% dei casi con obesità e non sono sistematicamente aumentati in rapporto alla classe di obesità [13]. In un'analisi più recente su 890 soggetti inclusi nello studio "community-based" ABCD ("Alimentazione, Benessere Cardiovascolare e Diabete"), Petta et al hanno riportato una prevalenza di NAFLD del 48% , con un rischio relativo di obesità di 4,02 (intervallo di confidenza al 95% , 2,77-5,84) [9], ma approcci diagnostici e/o contesti clinici differenti possono fornire risultati leggermente diversi.

La prevalenza della NAFLD è del 70-80% nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) [14, 15], i quali hanno anche maggiori probabilità di avere steatoepatite non alcolica (*Non Alcoholic Steato Hepatitis* - NASH) e cirrosi, anche in presenza di livelli quasi normali di aminotransferasi sierica [15-17]. Nei pazienti italiani con diabete la NAFLD è riportata nel 59,0-73,2% dei casi [18, 19] e, di essi, circa il 13% -18% mostra segni di fibrosi avanzata [20]. Esiste un'associazione bidirezionale tra NAFLD e DMT2 [16, 21], che peggiora il decorso di entrambe le malattie; la presenza di DMT2 aumenta il rischio di progressione della NAFLD verso la fibrosi avanzata e la cirrosi, nonché di carcinoma epatocellulare incidente (HCC), di ricoveri ospedalieri per cause epatologiche e di mortalità fegato-correlata [16, 22-24]; al contrario, la presenza di NAFLD nel DMT2 è associata a una ridotta probabilità di ottenere un buon controllo glicemico ed esacerba la dislipidemia aterogena, aumentando ulteriormente il rischio di malattia renale cronica e di eventi avversi cardiovascolari [16, 17], specialmente in presenza di NASH-fibrosi.

I costi sanitari sostenuti *quoad vitam* per tutti i pazienti con NASH negli Stati Uniti sono stati stimati nel 2017 pari a 222,6 miliardi di dollari e quelli della popolazione NASH avanzata di 95,4 miliardi di dollari [25]. Dai dati delle Unità Sanitarie Locali italiane, sulla base dei dati amministrativi e dell'utilizzo delle risorse, emerge un costo diretto medio per NAFLD/NASH progressivamente crescente fino a oltre € 65.000/anno, passando dallo stadio non avanzato, alla malattia NAFLD avanzata, alla cirrosi compensata, al trapianto di fegato e al carcinoma epatocellulare (HCC), anche condizionato dalle comorbidità [26]. Considerando le proiezioni calcolate dai modelli di malattia per i prossimi decenni, è probabile che i costi totali diventino molto impegnativi per il Sistema Sanitario Nazionale[26].

Mortalità e morbilità della NAFLD

I pazienti con NAFLD hanno un aumento della mortalità complessiva rispetto alle popolazioni di controllo senza NAFLD, appaiate per caratteristiche [27, 28]. Secondo una meta-analisi, la mortalità complessiva è pari a 15,4 per 1.000 anni-persona (range, 11,7-20,3) per i pazienti con NAFLD e 25,6 (range, 6,3-103,8) per la coorte con NASH [1]. La presenza di NASH (hazard ratio aggiustato [_{adj}HR], 9.16), l'età (_{adj}HR, 1.06) e la presenza di DMT2 (_{adj}HR, 2.09) aumentano la mortalità per tutte le cause e fegato-correlata, dopo aggiustamento per altre variabili. La mortalità fegato-correlata è stimata a 0,8 per 1.000 anni-persona (intervallo 0,3-1,8) nella NAFLD e 11,8 (intervallo 7,1-19,5) nella NASH [1]. La malattia cardiovascolare (*cardiovascular disease*: CVD) rimane la causa di morte più comune, indipendentemente da altre comorbidità metaboliche [29, 30], spinta dal profilo aterogeno e dalle complicanze cardiovascolari (CV) diffuse [30-32], indipendentemente da altri fattori di rischio noti [33, 34]. Lo stadio di fibrosi è dimostrato essere il più forte predittore di mortalità per CVD e patologie fegato-correlate in una coorte di NAFLD diagnosticata con biopsia dopo un follow-up massimo di 33 anni [35].

La NAFLD è anche associata a un aumento di circa 2 volte del rischio di DMT2 incidente, con una variabilità dal 35% al 550%, indipendentemente dalla presenza di sovrappeso/obesità e altri comuni fattori di rischio [31, 36]. Il rischio di DMT2 incidente sembra diminuire nel tempo a seguito del miglioramento o della risoluzione di NAFLD [37, 38]. I pazienti con NAFLD mostrano anche un aumento del rischio a lungo termine di malattia renale cronica incidente di quasi il 40% [39], e sono riconosciute altre associazioni come apnea notturna, osteoporosi, psoriasi ed endocrinopatie [40].

La presenza di NASH aumenta la mortalità fegato-correlata [41, 42], ma il motore più importante della mortalità è la fibrosi istologica, in particolare la fibrosi sinusoidale della zona 3 associata a fibrosi

periportale (stadio 2), o avanzata (fibrosi a ponte [stadio 3] o cirrosi [stadio 4])[2, 43], associate alla varie componenti della Sindrome Metabolica (Mets)[44]. I pazienti con fibrosi stadio 4 (cirrosi) hanno un rischio quasi 10 volte maggiore di complicanze fegato-correlate [2], con eventi correlati al fegato che si verificano in 8,9 per 100 anni-persona (95% CI, 6,7-11,7). L'incidenza annuale riportata di scompenso epatico è stimata essere di 3,3 e 15,6 per 100 anni-persona tra i pazienti con Child Pugh (CP)-A5 e Cirrosi CP-A6, rispettivamente [45].

Carcinoma epatocellulare e tumori extraepatici

La NAFLD è la terza causa più comune di HCC negli Stati Uniti, dopo l'epatite C e le malattie alcol-correlate, rappresentando il 14,1% di tutti i casi [46]. L'incidenza cumulativa dell'HCC associato alla NAFLD varia dal 2,4% al 12,8% in un periodo di follow-up mediano di 3,2-7,2 anni [47], corrispondente a 0,44 (intervallo 0,29-0,66) per 1.000 anni-persona, in aumento ad un tasso annuo del 9% [1, 46, 48]. I pazienti NAFLD con fibrosi agli stadi F3 e F4 hanno un rischio di HCC quasi 7 volte maggiore rispetto alle persone senza malattia epatica [47] ed il rischio è 10 volte maggiore in associazione a DMT2 ed obesità [49], cosa che rende la NAFLD la seconda causa principale di trapianto di fegato (LT) per HCC negli Stati Uniti e l'indicazione al trapianto in più rapido aumento [50]. Alla diagnosi, i pazienti con HCC correlato a NAFLD sono più anziani, hanno una maggiore prevalenza di comorbidità extraepatiche ma una minore prevalenza di cirrosi (assenza di cirrosi fino a 1/3 dei casi) e un tempo di sopravvivenza più breve [47], avendo maggiore probabilità di morire per il loro tumore epatico primitivo rispetto ad altri pazienti con HCC [46]. Queste situazioni sono probabilmente condizionate da una sorveglianza meno sistematica, che porta ad una diagnosi in stadi più avanzati e ad un minor numero di trattamenti [51].

Altri tumori extraepatici sono allo stesso modo aumentati, vale a dire i tumori uterini (IRR = 2,3; IC 95% 1,4, 4,1), gastrici (IRR = 2,3; IC 95% 1,3, 4,1), pancreatici (IRR = 2,0; IC 95% 1,2, 3,3) e del colon (IRR = 1,8; 95% CI 1,1, 2,8)[51]. L'associazione con il rischio di cancro è più forte nella NAFLD che nell'obesità [52].

“Lean NAFLD” - NAFLD Magra

Il termine NAFLD "magra" (*Lean NAFLD*) si riferisce a pazienti con un BMI all'interno del cut-off etnico specifico del peso normale, ma frequentemente esteso all'area del sovrappeso (30 kg/m² nei soggetti caucasici e 27 kg/m² nei soggetti asiatici). È verosimile che la NAFLD "magra" comprenda una coorte di soggetti NAFLD eterogenea, associata a fattori ambientali e genetici, nonché differenze nella distribuzione del grasso e nella composizione corporea [53]. Essa rappresenta il 5-26% dei casi totali di NAFLD nella popolazione asiatica ed il 7-20% nelle aree occidentali [53]. Una recente meta-analisi di 33 studi osservazionali su popolazioni originarie di 14 differenti Stati hanno riportato una prevalenza globale di NAFLD in soggetti magri (BMI <23 kg/m² per soggetti Asiatici e BMI <25 kg/m² per soggetti non Asiatici) del 9,7% (95% CI: 7,7-11,8%), con un trend in crescita fra il 1988 ed il 2017 [54].

Il tasso di comorbidità nei soggetti Lean-NAFLD è inferiore rispetto ai pazienti obesi, ma superiore rispetto ai controlli sani [55, 56]. I dati sulla gravità istologica sono controversi; questi pazienti possono comunque sviluppare l'intero spettro delle malattie del fegato associate alla NASH [57] ed hanno simili *outcomes* negativi sulla salute se esaminati longitudinalmente [58, 59].

Metodi per lo sviluppo delle linee guida

A seguito dell'esigenza di linee guida aggiornate sulla gestione clinica della steatosi epatica non alcolica, le Società Scientifiche i cui membri sono principalmente coinvolti nella sua gestione (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato - AISF; Società Italiana di Diabetologia - SID; Società Italiana of Obesity - SIO) hanno commissionato ad un gruppo di esperti la stesura di un nuovo documento dedicato, per delineare le linee guida di pratica clinica aggiornate. Il presente documento è stato redatto secondo le regole dettate dal Centro Nazionale per l'Eccellenza delle Cure (CNEC), istituzione recentemente costituita dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per delineare le metodologie necessarie a produrre linee guida italiane cliniche, diagnostiche e terapeutiche basate sull'evidenza [60]. Secondo queste regole, un comitato “multi-societario” e “multi-disciplinare” di esperti è stato selezionato dalle suddette

Società Scientifiche. Il comitato ha definito gli obiettivi, le domande chiave e ha recuperato le evidenze rilevanti effettuando una revisione sistematica della letteratura. Infine, i membri del comitato (scelti sulla base della loro specifica competenza) hanno identificato le domande chiave delle linee guida e le hanno sviluppate seguendo il formato PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome)[61]. Le domande più rilevanti sono state scelte con votazione dell'intero comitato. L'agreement medio sulle raccomandazioni fra i componenti era del 98.15%, come riportato nella tabella supplementare 1. Per ciascuna delle domande PICO, è stata effettuata la revisione sistematica della letteratura sui più importanti database scientifici (Pubmed, Scopus, Embase) eseguendo sia una ricerca a testo libero sia una stringa di ricerca *BOOLEAN* appositamente formulata (vedi Appendice 1). I profili delle evidenze sono stati sviluppati applicando il *framework* GRADE-Evidence to Decision (EtD) secondo le indicazioni del manuale CNEC [60, 62]. In particolare, tutti gli aspetti riguardanti le domande, la valutazione delle evidenze e gli elaborati delle conclusioni sono stati discussi tra i membri del panel e votati per ottenere una decisione finale. Lo strumento online GRADEpro GDT è stato utilizzato per sviluppare le domande e prendere le decisioni [63]. La qualità delle prove è stata valutata applicando la *checklist* "Valutazione della qualità degli studi sull'accuratezza diagnostica versione 2" ("*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies version 2*" QUADAS-2) per le domande sull'accuratezza diagnostica [64], lo "strumento rivisto per il rischio di bias negli studi randomizzati" ("*revised tool for Risk of Bias in randomized trials*" - RoB 2)[65] e lo strumento "Rischio di bias negli studi non randomizzati - di intervento" ("*Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions*" tool - ROBINS-I)[66] per studi clinici randomizzati e studi non randomizzati, ove applicabile.

La bozza del lavoro è stata inoltre inviata per revisione ad EpaC (Associazione di Pazienti con malattie del fegato) ed i commenti ricevuti sono stati considerati nella stesura della versione finale delle linee guida.

Domande PICO e raccomandazioni

Tabella riassuntiva dei quesiti PICO e relative raccomandazioni
1) PICO 1 - Nei pazienti adulti con NAFLD, gli score non invasivi, i marker sierici, l'elastometria epatica e i metodi di <i>imaging</i> dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di NASH?
1.1) Nei pazienti con NAFLD, si suggerisce di utilizzare la biopsia epatica per la diagnosi di NASH perché è più accurata rispetto ai test non invasivi (Forza Raccomandazione: Condizionata - Qualità evidenze: Molto Bassa)
2) PICO 2 - Nei pazienti adulti con NAFLD, gli score non invasivi, i marker sierici, l'elastometria epatica e i metodi di <i>imaging</i> dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di fibrosi avanzata?
2.1) Nei pazienti con NAFLD, si raccomanda di utilizzare semplici score non invasivi, ovvero il <i>Fibrosis-4 score</i> (FIB-4) e il <i>NAFLD Fibrosis Score</i> (NFS) e la misurazione della rigidità epatica (<i>Liver Stiffness Measurement</i> - LSM), mediante elastografia transitoria, per identificare i casi di NAFLD a basso rischio di fibrosi avanzata, perché hanno un'accuratezza accettabile rispetto alla biopsia epatica (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Molto Bassa)
2.2) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce l'esecuzione in sequenza di un semplice score non invasivo come FIB-4 o NFS, in combinazione con tecniche di <i>imaging</i> come LSM mediante elastografia transitoria come test di triage, per escludere la fibrosi avanzata risparmiando ulteriori test (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Molto Bassa)

<p>2.3) Nei pazienti con NAFLD, sebbene l'elastografia in risonanza magnetica (<i>Magnetic Resonance Elastography</i> - MRE) sia il metodo non invasivo più accurato per la stima della fibrosi epatica, il suo utilizzo non è suggerito nella pratica clinica, essendo costosa e molto raramente disponibile, ma rimane suggerito negli studi clinici (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Moderata).</p>
<p>3) PICO 3 Nei pazienti adulti con NAFLD, i punteggi non invasivi, l'elastometria epatica e i metodi di <i>imaging</i> dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per prevedere gli eventi fegato-correlati?</p>
<p>3.1) Nei pazienti con NAFLD, l'utilizzo dei marcatori non invasivi è suggerito per escludere la progressione della fibrosi epatica perché hanno una accuratezza accettabile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)</p>
<p>3.2) Nei pazienti con NAFLD, l'utilizzo dei marcatori non invasivi è suggerito per predire il rischio di insorgenza di eventi generali e fegato-correlati e della mortalità perché hanno una accettabile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)</p>
<p>4) PICO 4 - Nei pazienti adulti con NAFLD, i test genetici dovrebbero essere utilizzati in aggiunta ai test usuali per prevedere la gravità del danno epatico istologicamente valutato e gli esiti fegato-correlati?</p>
<p>4.1) Nei pazienti con NAFLD la valutazione del profilo genetico di rischio per personalizzare la stratificazione del rischio di NAFLD-HCC è suggerita nei centri di riferimento e dovrebbe essere oggetto di ampi studi prospettici (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)</p>
<p>4.2) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce che le varianti genetiche di rischio siano valutate negli studi clinici per la stratificazione della progressione del rischio di malattia e la sub-fenotipizzazione della NAFLD (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).</p>
<p>5) PICO 5 - Nei pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia della perdita di peso sul danno epatico valutato istologicamente e sugli <i>outcome</i> epatici rispetto a nessun intervento?</p>
<p>5.1) Si suggerisce che i soggetti con NAFLD, inclusi quelli con <i>lean</i>-NAFLD (non obesa), siano coinvolti in programmi di correzione dello stile di vita mirati a una dieta sana e all'attività fisica abituale per una perdita di peso del 10%, associata a un miglioramento dell'istologia, inclusa la fibrosi (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).</p>
<p>5.2) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce che l'approccio dietetico sia mirato a favorire l'aderenza ai principi della dieta Mediterranea, compreso un ridotto apporto di zuccheri raffinati e industriali, che sono stati associati alla riduzione del contenuto di grassi epatici e alla riduzione del rischio cardiovascolare (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).</p>
<p>5.3) In pazienti non cirrotici con NAFLD si suggerisce di evitare anche un consumo modesto di alcol (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa), mentre la totale astinenza è indicata in pazienti con NAFLD e cirrosi epatica (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).</p>
<p>5.4) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce di svolgere sistematicamente attività fisica di qualsiasi tipo, così come di limitare la sedentarietà, al fine di ridurre il grasso epatico, indipendentemente</p>

dalle variazioni del peso corporeo (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)
5.5) Nei soggetti obesi affetti da NAFLD, per ridurre la severità della malattia epatica, si raccomanda la perdita di peso attraverso programmi di stile di vita intensivi e/o farmacoterapia e/o chirurgia bariatrica (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Molto Bassa)
6) PICO 6 - In pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia del trattamento farmacologico, rispetto a nessun intervento farmacologico, sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome clinici correlati alla malattia di fegato?
6.1) Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso del pioglitazone per determinare miglioramento della NASH e della fibrosi epatica, anche se il farmaco è off-label e il rapporto rischio/beneficio correlato agli effetti collaterali del pioglitazone deve essere discusso con ciascun paziente (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Alta).
6.2) Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso della vitamina E per determinare miglioramento della NASH e della fibrosi epatica, anche se i rischi e i benefici dovrebbero essere discussi con ciascun paziente (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).
6.3) In pazienti con NASH non si suggerisce l'uso dell'acido ursodesossicolico (UDCA) a dosi standard o elevate per trattare la NASH e la fibrosi poiché inefficace (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)
6.4) Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso dell'acido obeticolico perché può determinare miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della NASH; tuttavia il suo utilizzo è in attesa di approvazione da parte delle Agenzie Regolatorie, che hanno richiesto di ulteriori dati di sicurezza ed efficacia (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).
7) PICO 7 - Nei pazienti adulti con NAFLD e diabete mellito di tipo 2, qual è l'efficacia del trattamento ipoglicemizzante sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome correlati alla malattia di fegato?
7.1) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, si suggerisce l'uso del pioglitazone per trattare la malattia di fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).
7.2) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso della metformina per il trattamento specifico della malattia epatica, anche se il farmaco è sicuro per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).
7.3) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso dei DPP-4 inibitori per il trattamento specifico della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).
7.4) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, nonostante dati preliminari ne indichino la capacità di indurre miglioramento del danno epatico, l'utilizzo degli agonisti del recettore GLP-1 non è specificamente suggerito per il trattamento della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).
7.5) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso di inibitori di SGLT-2 per il trattamento specifico della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).

8) PICO 8 - Nei pazienti adulti con NASH candidati al trapianto di fegato, la valutazione delle comorbidità cardiometaboliche nelle fasi pre- e post-trapianto finalizzate a ridurre le complicanze cardiovascolari dovrebbe essere differente rispetto a pazienti con malattia di fegato da altra eziologia?

8.1) In pazienti candidati al trapianto di fegato con cirrosi epatica scompensata secondaria a NASH e nella NASH-HCC, entrambe a rischio particolarmente elevato di sviluppare eventi cardiovascolari, si suggerisce una valutazione multidisciplinare dei fattori di rischio da parte di un team che includa un cardiologo dei trapianti e un anestesista dei trapianti, in assenza di algoritmi universalmente validati (Forza Raccomandazione Debole - Qualità evidenza Molto Bassa)

8.2) Nei pazienti con NASH sottoposti a valutazione per trapianto di fegato si suggerisce uno screening appropriato per ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia, ed il trattamento intensivo di tali disordini mentre in lista d'attesa, al fine di ridurre gli eventi ed il tasso di de-listing (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)

8.3) In pazienti con cirrosi epatica scompensata secondaria a NASH, o con NASH-HCC, ed obesità patologica (indice di massa corporea ≥ 40 kg/m²) si suggerisce che l'inserimento in lista sia su base altamente individualizzata, soprattutto in presenza di diabete, considerando comunque come l'obesità da sola non costituisca una controindicazione al trapianto di fegato. (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)

9) PICO 9 - Nei pazienti adulti con NASH e obesità severa, candidati al trapianto di fegato, qual è l'efficacia della chirurgia bariatrica sugli *outcome* pre e post-trapianto rispetto al non eseguire la chirurgia bariatrica?

9.1) In pazienti con obesità severa nel contesto del trapianto di fegato, si suggerisce che interventi di chirurgia bariatrica possano migliorare gli *outcome*, anche nei pazienti con cirrosi epatica scompensata a rischio più elevato di morbidità e mortalità, anche se troppo pochi dati sono disponibili per definire il timing della procedura prima, durante o dopo il trapianto (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)

10) PICO 10 - Nella popolazione adulta gli score non invasivi e le metodiche di imaging sono utili per la diagnosi di NAFLD?

10.1) Negli studi di popolazione per la diagnosi di steatosi si raccomanda l'utilizzo di score non invasivi quale il Fatty Liver Index - FLI (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Molto Bassa)

10.2) Nella popolazione adulta, per la diagnosi della NAFLD si raccomanda l'utilizzo dell'ecografia (US) come procedura diagnostica di prima linea, poiché ha un'elevata precisione per diagnosi di steatosi moderata-grave e fornisce anche informazioni diagnostiche aggiuntive (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Molto Bassa)

10.3) Nella popolazione adulta, per una stima quantitativa del grasso epatico si raccomanda l'uso della 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) come standard di riferimento negli studi clinici, ma il suo utilizzo non è raccomandato nella pratica clinica perché costosa e non ampiamente disponibile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)

10.4) Nella popolazione adulta si suggerisce l'utilizzo del Controlled Attenuation Parameter (CAP) come strumento alternativo per la valutazione non invasiva e il follow-up della steatosi, ma sono

necessari più dati per stabilirne definitivamente il ruolo (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).

11) Nella popolazione adulta con fattori di rischio metabolici, gli score non invasivi, la elastometria epatica ed i metodi di *imaging* sono utili per la diagnosi di fibrosi epatica avanzata??

11.1) Negli individui adulti con uno o più componenti della sindrome metabolica, si suggerisce la combinazione di marcatori non invasivi di fibrosi epatica per aiutare a migliorare l'invio dei pazienti con fibrosi avanzata dall'assistenza primaria a quella specialistica, riducendo anche i costi di gestione (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)

A) Valutazione della gravità della malattia

PICO 1 - Nei pazienti adulti con NAFLD, gli *score* non invasivi, i marker sierici, l'elastometria epatica e i metodi di *imaging* dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di NASH?

Outcome di interesse: Diagnosi di NASH nei pazienti con NAFLD

La diagnosi di NASH è rilevante perché comporta il rischio di una più rapida progressione della fibrosi [4, 67]. Diversi marcatori o *score* sierici sono stati suggeriti per la diagnosi non invasiva della NASH, inclusi i frammenti CK-18, le combinazioni di variabili cliniche e biochimiche, la combinazione di variabili cliniche con la variante comune del gene *PNPLA3* I148M, i punteggi basati su lipidomica o metabolomica, come così come le tecniche di *imaging*. A tal scopo sono stati effettuate 7 comparazioni con metodo GRADE per valutare la qualità delle evidenze in materia: ALT, CK-18 (2 cut-off), GlycoNASH test, CAP (tre cut-off) (Appendice 2). Tuttavia, risultati contrastanti, mancanza di studi di convalida e scarsa disponibilità di alcune variabili incluse nei punteggi proposti limitano l'uso di questi strumenti nella pratica clinica [68, 69]. La diagnosi di NASH rimane essenzialmente di natura istologica e la biopsia epatica rimane lo standard di riferimento per la diagnosi di NASH, sulla base del "*NAFLD activity score*" (NAS)[70]. Questo vecchio punteggio, calcolato come somma di steatosi (0-3), infiammazione lobulare (0-3) e *balloning* epatocellulare (0-2) è di uso comune, sebbene il più recente punteggio *European SAF (Steatosis-Activity-Fibrosis)* identifica più precisamente le componenti della progressione della malattia [71].

Per la valutazione della forza della raccomandazione sono stati effettuate 7 comparazioni con metodo GRADE:

- 1) "Dovrebbero le ALT (cut-off superiore al valore di normalità) essere utilizzate per la diagnosi di NASH nei pazienti con NAFLD?" Utilizzando 8 studi [72-79].
- 2) "Dovrebbe CK18-M30 (cut-off 180 U/L) essere utilizzata per la diagnosi di NASH nei pazienti con NAFLD?", utilizzando 15 studi [76, 78, 80-92].
- 3) "Dovrebbe CK18-M30 (cut-off 500 U/L) essere utilizzata per la diagnosi di NASH nei pazienti con NAFLD?", utilizzando 5 studi [76, 89-91, 93]
- 4) "Dovrebbe il GlycoNASH test essere utilizzato per la diagnosi di NASH nei pazienti con NAFLD?", utilizzando 2 studi [94, 95].
- 5) "Dovrebbe il "Controlled Attenuation Parameter" essere utilizzato per la diagnosi di NASH nei pazienti con NAFLD?", utilizzando 5 studi [96-100].
- 6) "Dovrebbe il "Controlled Attenuation Parameter" essere utilizzato per diagnosticare steatosi =>S2 in pazienti a rischio di NAFLD?", utilizzando 8 studi [96-103].

7) “Dovrebbe il “Controlled Attenuation Parameter” essere utilizzato per diagnosticare steatosi =>S3 in pazienti a rischio di NAFLD?”, utilizzando 9 studi [96-104]

Raccomandazione

1.1) Nei pazienti con NAFLD, si suggerisce di utilizzare la biopsia epatica per la diagnosi di NASH perché è più accurata rispetto ai test non invasivi (Forza Raccomandazione: Condizionata - Qualità evidenze: Molto Bassa).

PICO 2 - Nei pazienti adulti con NAFLD, gli score non invasivi, i markers sierici, l'elastometria epatica e i metodi di *imaging* dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di fibrosi avanzata?

Outcome di interesse: diagnosi di fibrosi avanzata nella NAFLD

Al fine di identificare i soggetti con fibrosi avanzata e/o a rischio di malattia progressiva, sono stati sviluppati diversi punteggi non invasivi basati sulla combinazione di parametri clinici e biochimici [105, 106]. Il NFS [107], il FIB-4 [108], l'APRI test (*AST/platelet ratio index*) [109], e lo score BARD [110] sono i test più comunemente usati. Questi punteggi hanno un alto valore predittivo negativo (VPN), essendo validi per escludere la fibrosi avanzata, ma uno scarso valore predittivo positivo (VPP), essendo meno affidabili per il rilevamento delle prime fasi della fibrosi. Risultati indeterminati possono essere osservati fino al 30% dei soggetti. Questi punteggi combinano parametri semplici, e diversi siti Web e app sono stati sviluppati per supportare i medici a calcolare rapidamente i risultati durante le visite in ambulatorio.

Due meta-analisi [111, 112] hanno identificato NFS e FIB-4 come i punteggi più facilmente applicabili allo screening dei pazienti per la ricerca della fibrosi avanzata (F3-F4), con limitazioni dovute all'età [113], all'obesità ed all'ipertransaminasemia [114]. È verosimile che la combinazione dei due test (NFS e FIB-4) riduca il rischio di errata classificazione. Alcuni studi suggeriscono una scarsa performance del NFS nei pazienti obesi e/o diabetici [114-117], nei quali dovrebbe essere preferito il FIB-4 [116, 117]. I due biomarcatori sierici di fibrosi brevettati più validati sono il *FibroMeter™* e l'*Enhanced Liver Fibrosis* (ELF™). Nel complesso, l'accuratezza diagnostica per la stadiazione della fibrosi di questi due test sierici è almeno simile [118], se non più alta [119], di quella ottenuta con FIB-4 e NFS, ma la loro applicazione universale nella pratica clinica è limitata dai costi.

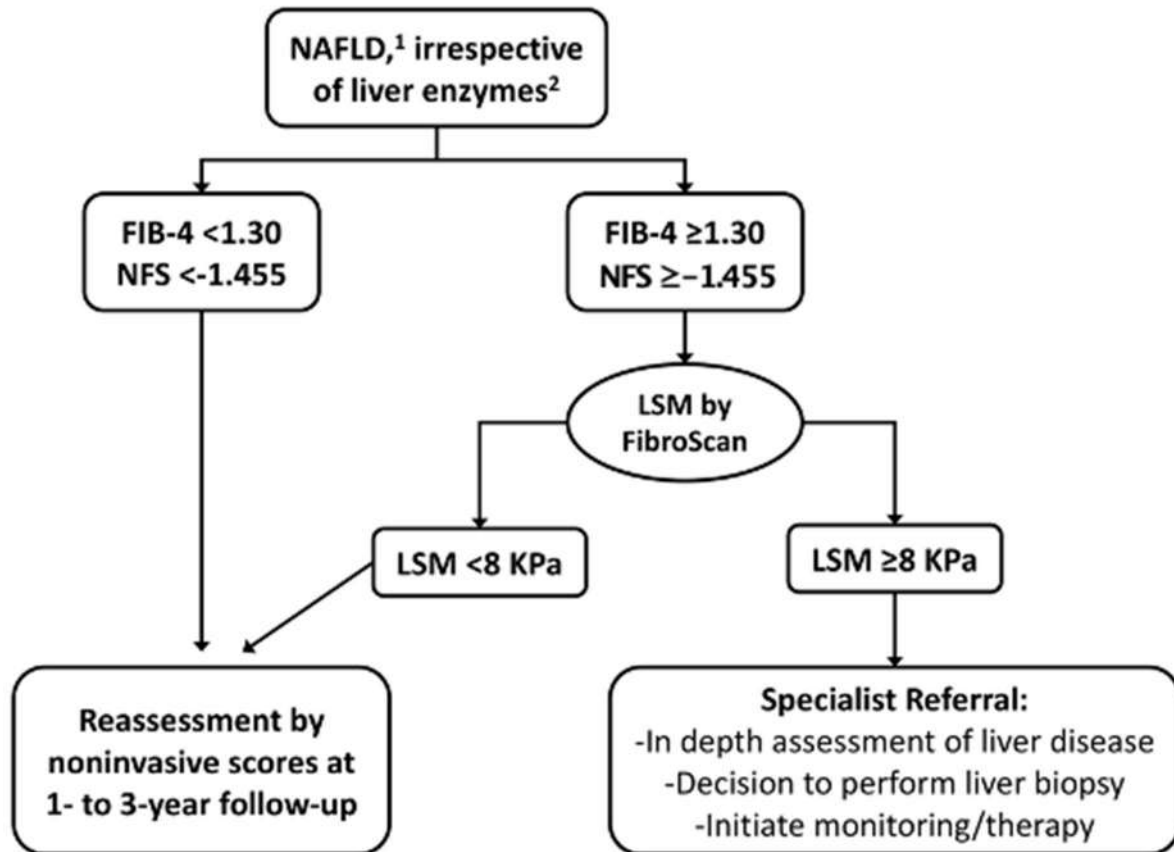
Negli ultimi anni sono stati implementati diversi dispositivi per misurare la rigidità epatica come surrogato della fibrosi epatica. Il *FibroScan™* (elastografia transitoria) è lo strumento più comunemente utilizzato per l'esecuzione della *Liver Stiffness Measurement* (LSM) nella NAFLD. Una recente ampia meta-analisi ha riportato una buona accuratezza diagnostica per la fibrosi $\geq F3$ (AUC 0,87 con sonda M e 0,86 con sonda XL) e F4 (AUC 0,92 con sonda M e 0,94 con sonda XL), le prestazioni sono inferiori per gradi più bassi di fibrosi [111]. La disponibilità di entrambe le sonde M e XL riduce i tassi di fallimento del test al di sotto del 10%, mentre le soglie di LSM non differiscono utilizzando la sonda M nei soggetti non obesi e XL negli individui obesi [120]. La LSM del *FibroScan* è caratterizzata da un alto VPN (circa il 90%), ma un basso VPP, che porta a falsi positivi [114] anche in pazienti nei quali sia stato eseguito un esame “affidabile” [121]. Esistono risultati contrastanti sull'impatto dei livelli di ALT, del BMI e della steatosi (misurata con il *Controlled Attenuation Parameter - CAP™*) sull'accuratezza dell'LSM in elastografia [104, 114, 122-124]. E' da notare che i valori predittivi dipendono dai tassi di prevalenza dei vari gradi di fibrosi e che la maggior parte degli studi sono stati condotti in centri terziari, dove la probabilità pre-test di fibrosi avanzata è più alta che nella popolazione generale. Non c'è accordo nella pratica clinica sui valori di LSM per fibrosi $\geq F3$; 8 kPa è la soglia più convalidata con un buon VPN [114].

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) è la tecnica non invasiva più accurata per rilevare la fibrosi, come dimostrato da una recente meta-analisi su dati individuali di 230 pazienti, nella quale l'istologia è

stata utilizzata come riferimento [125]. In questo studio sia la RMN che la LSM con *FibroScan*TM avevano un'accuratezza diagnostica elevata per fibrosi $\geq F1$, $\geq F2$, $\geq F3$ e F4, ma la RMN risultava sempre più accurate in maniera statisticamente significativa (AUC per $\geq F3$ 0,94 vs 0,83, $p = 0,001$)[125]. Pertanto, la RMN dovrebbe essere utilizzata negli studi clinici ma non può essere raccomandata come test di prima linea perché gravata da alti costi e scarsa disponibilità.

La “*Acoustic Radiation Force Impulse*” (ARFI) e la “*Shear Wave Elastography*” (SWE), entrambi implementate negli apparecchi ecografici, sembrano avere un'accuratezza diagnostica simile alla LSM del *FibroScan*TM [126], in confronto all'istologia come riferimento. Anche questi dispositivi non sono ampiamente disponibili ed i dati sulla NAFLD sono limitati.

Le limitazioni dei punteggi non invasivi (basso VPP e ampia “zona grigia”) e della LSM da *FibroScan*TM (risultati falsi positivi e minore disponibilità rispetto ai punteggi non invasivi) insieme alla necessità di estendere la ricerca di pazienti NAFLD con fibrosi al di fuori dei centri di riferimento terziari, hanno ispirato studi clinici che valutassero se strategie di combinazione di tali metodi fossero migliori di ogni metodo applicate singolarmente. Una combinazione seriata di NFS o FIB-4 come primo test - con inserimento in follow-up dei pazienti con profilo di rischio basso ed invio allo specialista dei pazienti ad alto rischio - seguita dall'esecuzione di elastometria LSM con *FibroScan* nei pazienti che ricadevano nell'area grigia di indeterminazione è stata dimostrata essere più accurata di ogni test applicato singolarmente, con una accuratezza diagnostica compresa tra il 75 e l'80% ed una riduzione dell'area di incertezza a $<10\%$ [114, 127, 128]. Risultati simili sono stati riportati combinando il punteggio eLIFT (*easy Liver Fibrosis Test*) con il *Fibrometer* [129] o il FIB-4 con l'ELF score [130]. Un recente studio di *real-life* nel contesto clinico della medicina generale ha dimostrato che una strategia di combinazione rispetto alle cure usuali ha ridotto significativamente la percentuale di *referral* non necessario, aumentando nel contempo il numero di pazienti con fibrosi o cirrosi avanzata correttamente indirizzati allo specialista [130]. La Figura 1 mostra un algoritmo in due fasi, basato sul FIB-4 o sul NAFLD Fibrosis Score come primo step, seguito da elastometria LSM, proposto per la valutazione della gravità della fibrosi nei pazienti con NAFLD. L'algoritmo ovviamente suggerisce, in presenza di sospetta malattia di fegato, di considerare sempre - ed escludere - altre eziologie di danno epatico (alcol, virus).



¹ La NAFLD è diagnosticata con ecografia; in caso di difficile accesso all'ecografia, i clinici possono esaminare direttamente i pazienti con diagnosi di sindrome metabolica mediante enzimi epatici e punteggi non invasivi di fibrosi

²AST, ALT, GGT: aspartato- ed alanina-aminotransferasi, g-glutamyl-transpeptidasi

Si noti che nei pazienti indirizzati agli specialisti (lato destro) il follow-up dipenderà dalla gravità della malattia / dai protocolli terapeutici disponibili; la tempistica del follow-up nei pazienti negativi (lato sinistro) dipenderà dalla presenza di fattori metabolici e dalle condizioni di comorbidità

Per la formulazione delle raccomandazioni sono state effettuate 16 comparazioni secondo GRADE:

- 1) Dovrebbe [APRI (cutoff 0.452-0.5)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]? Valutando 5 studi [131-135].
- 2) Dovrebbe [APRI (cutoff 1.00)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]? Valutando 4 studi [133, 135-137].
- 3) Dovrebbe [APRI (cutoff 0.54-0.98)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]? Valutando 7 studi [131-137].
- 4) Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 0.37-3.25)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Significativa] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 4 studi [113, 131-133].
- 5) Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 1.24-1.45)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 10 studi [113, 123, 131-133, 138-141].
- 6) Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 1.51-2.24)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 8 studi [113, 123, 131-134, 138, 139].

- 7) Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 2.67)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 6 studi [113, 123, 131-133, 138].
- 8) Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 3.25)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 6 studi [113, 123, 131-133, 138].
- 9) Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 5.31-10.62)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 4 studi [123, 131-133].
- 10) Dovrebbe [BARD score (cut-off 2)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]? Valutando 14 studi [131, 132, 136, 138, 140-149].
- 11) Dovrebbe [NAFLD fibrosis score (cut-off -1.455)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]? Valutando 10 studi [113, 123, 131-133, 138, 140-142, 150].
- 12) Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 6.95-7.25 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 3 studi [128, 151, 152].
- 13) Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 7.6-8 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]? Valutando 9 studi [128, 132, 150-156].
- 14) Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 8.7-9 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 5 studi [128, 151-154].
- 15) Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 9.6-11.4 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]? Valutando 5 studi [132, 150, 155-157].
- 16) Dovrebbe [MRE] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]? Valutando 5 studi [139, 143, 155, 158, 159].

Raccomandazioni

- 2.1.** Nei pazienti con NAFLD, si raccomanda di utilizzare semplici score non invasivi, ovvero il *Fibrosis-4 score* (FIB-4) e il *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) e la misurazione della rigidità epatica (*Liver Stiffness Measurement* - LSM), mediante elastografia transitoria, per identificare i casi di NAFLD a basso rischio di fibrosi avanzata, perché hanno un'accuratezza accettabile rispetto alla biopsia epatica (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Molto Bassa).
- 2.2.** Nei pazienti con NAFLD si suggerisce l'esecuzione in sequenza di un semplice score non invasivo come FIB-4 o NFS in combinazione con tecniche di *imaging* come LSM mediante elastografia transitoria come test di triage per escludere la fibrosi avanzata risparmiando ulteriori test (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Molto Bassa).
- 2.3.** Nei pazienti con NAFLD, sebbene l'elastografia in risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Elastography* - MRE) sia il metodo non invasivo più accurato per la stima della fibrosi epatica, il suo utilizzo non è suggerito nella pratica clinica, essendo costosa e molto raramente disponibile, ma rimane suggerito negli studi clinici (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Molto Bassa).

PICO 3 - Nei pazienti adulti con NAFLD, i punteggi non invasivi, l'elastometria epatica e i metodi di *imaging* dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per prevedere gli eventi fegato-correlati?

Outcome di interesse: eventi fegato-correlati

I marcatori sviluppati per prevedere la presenza di fibrosi epatica possono anche prevedere gli esiti a lungo termine dei pazienti con NAFLD. In uno studio retrospettivo longitudinale con biopsie epatiche accoppiate (intervallo di tempo mediano, 2,6 anni) l'aumento nel tempo di APRI, FIB-4 e NFS è stato significativamente associato alla progressione di uno stadio di fibrosi (statistica C con convalida incrociata >0,80). FIB-4 e NFS hanno confermato un alto VPN (circa 90%), ma non ottimale per prevedere la progressione verso la fibrosi avanzata [160]. Quattro studi di coorte retrospettivi su pazienti con NAFLD comprovata da biopsia hanno dimostrato che NFS e FIB-4 predicono accuratamente il verificarsi di eventi epatici (area sotto la curva ROC [AUROC], da 0,72 a 0,86) e la mortalità complessiva (AUROC, da 0,67 a 0,82)[161-164], con un'accuratezza simile o inferiore rispetto all'istologia. Il FIB-4 può anche predire la mortalità fegato-correlata nella NAFLD dimostrata con biopsia o diagnosticata clinicamente [132, 165], un APRI >1,5 può predire la presenza di HCC nei pazienti asiatici con diagnosi ecografica di NAFLD [166], e NFS predice la mortalità CV nella grande coorte NHANES [33]; tuttavia, sono necessari biomarcatori e algoritmi aggiuntivi per migliorare la stratificazione del rischio individuale. Esistono anche alcune prove della capacità dell'LSM con *FibroScan* nel predire gli *outcome* nella NAFLD. Due studi francesi hanno dimostrato che la LSM aveva una buona accuratezza diagnostica per eventi fegato-correlati, mortalità fegato-correlata e generale [132, 165]. Allo stesso modo, l'LSM al basale era un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di HCC, scompenso epatico e morte fegato-correlata in pazienti con fibrosi avanzata/cirrosi compensata da NAFLD [167, 168].

Recenti studi retrospettivi hanno anche valutato il significato clinico dei cambiamenti dinamici del FIB-4 e LSM sugli *outcome* a lungo termine. Un ampio studio svedese di popolazione in soggetti che avevano disponibili due punteggi FIB-4, misurati in 2 punti temporali entro 5 anni, ha riportato che la progressione del punteggio da un gruppo a basso o intermedio rischio al gruppo ad alto rischio era associata ad un aumento del rischio di sviluppare una malattia epatica severa ($_{adj}HR$ 7.99 e 8.64, rispettivamente)[169]. Allo stesso modo, un'analisi retrospettiva su 533 pazienti con malattia epatica cronica avanzata compensata correlata a NAFLD ha dimostrato che i cambiamenti nell'LSM predicevano indipendentemente il verificarsi di scompenso epatico (HR, 1.56; 95% CI, 1.05-2.51), HCC (HR, 1.72; 95% CI, 1.01-3.02), mortalità generale (HR, 1.73; 95% CI, 1.11-2.69), e mortalità fegato-correlata (HR, 1.96; 95% CI, 1.10-3.38)[168]. Ulteriori studi prospettici sono necessari per stabilire *cut-off* utili a stratificare il rischio di eventi/morte e per valutare l'impatto dei cambiamenti nei punteggi non invasivi e nell'LSM sugli *outcome* a lungo termine.

Per la formulazione delle raccomandazioni sono state effettuate 3 comparazioni secondo GRADE:

- 1) Dovrebbero [APRI, FIB4, NFS] rispetto a [biopsia epatica] per [prevedere eventi fegato correlati]? Valutando 4 studi [33, 132, 160, 166].
- 2) Dovrebbe [Elastometria epatica] rispetto a [Biopsia Epatica] essere utilizzata per [Prevedere eventi epatici]? Valutando 2 studi [132, 165].
- 3) Dovrebbe [Valutazione dei cambiamenti dinamici di FIB4, LSM] rispetto a [Biopsia epatica] per [valutare *outcome* a lungo termine]? Valutando 2 studi [168, 169]

Raccomandazioni

- 3.1.** Nei pazienti con NAFLD, l'utilizzo dei marcatori non invasivi è suggerito per escludere la progressione della fibrosi epatica perché hanno una accuratezza accettabile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).
- 3.2.** Nei pazienti con NAFLD, l'utilizzo dei marcatori non invasivi è suggerito per predire il rischio di insorgenza di eventi generali e fegato-correlati e della mortalità perché hanno una accettabile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)

PICO 4 - Nei pazienti adulti con NAFLD, i test genetici dovrebbero essere utilizzati in aggiunta ai test usuali per prevedere la gravità del danno epatico istologicamente valutato e gli esiti fegato-correlati?

Outcome di interesse: stadio di fibrosi epatica ed eventi fegato-correlati.

I fattori genetici svolgono un ruolo importante nella patogenesi e nella progressione della NAFLD [170]. Le linee guida europee del 2016 hanno suggerito che la valutazione delle principali varianti comuni in *PNPLA3* I148M e *TM6SF2* E167K potesse essere presa in considerazione in pazienti selezionati ed in studi clinici, ma non era raccomandata di routine; non è stato possibile formulare raccomandazioni per la previsione dell'evoluzione in HCC [4].

L'evidenza complessiva, inclusi i dati più recenti, suggerisce che le varianti *PNPLA3* I148M e *TM6SF2* E167K rappresentano un fattore di rischio per l'intero spettro di danno epatico nella NAFLD e la genotipizzazione può aiutare a prevedere in modo non invasivo la NASH [171], ma l'accuratezza non è sufficiente per la previsione a livello individuale.

Un insieme più ampio di varianti, comprese varianti comuni in *MBOAT7*, *GCKR* e *HSD17B13* e varianti rare, sono state fortemente associate al rischio di severità della malattia epatica nella NAFLD [3, 172-174], ma ci sono pochissimi dati sull'utilità clinica dei test genetici.

La variante *PNPLA3* I148M è associata a un rischio più elevato sia di eventi fegato-correlati [175] che di NAFLD-HCC, ma non vi è alcun chiaro beneficio clinico nella genotipizzazione per la previsione clinica (specificità elevata solo a livello di popolazione, ma con prestazioni inferiori in uno studio successivo) [176-178]. Uno studio trasversale ha dimostrato che uno score di rischio genetico (*Genetic Risk Score - GRS*), comprensivo di queste varianti, è superiore alla valutazione di *PNPLA3* e *TM6SF2* prese singolarmente, ed ha portato a un miglioramento della previsione del rischio in >20% dei pazienti NAFLD non identificati dai fattori di rischio classici [178]. Sono necessari studi prospettici per supportare una raccomandazione clinica per lo screening per NAFLD-HCC basato su GRS, che tuttavia non è comunemente disponibile nella pratica clinica.

La variante *PNPLA3* I148M è associata ad uno specifico meccanismo fisiopatologico (ritenzione di grasso con diminuzione compensatoria della lipogenesi) e può predire la risposta ad alcuni approcci terapeutici ed alcuni effetti collaterali dei farmaci (ad es. danno epatico correlato all'aumento del grasso indotto dall'insulina a lunga durata d'azione) [179], può modulare l'accuratezza diagnostica di biomarcatori surrogati di danno epatico [180], ma nessuna raccomandazione clinica può essere attualmente formulata.

Per la formulazione delle raccomandazioni sono state effettuate 2 comparazioni secondo GRADE:

1) Dovrebbe ["NASH score"] rispetto a [Biopsia epatica] per [Prevedere NASH]? Valutando 1 studio [171].

2) Dovrebbe [PNPLA3 I148M] rispetto a [test usuali] per [rilevare danno epatico ed eventi fegato correlati]? Valutando 1 studio [175].

Tabella Supplementare (Geni):

Gene	Variante	Effect-size	Direzione	Steatosi	NASH	Fibrosi	HCC	Mortalità in NAFLD	Frequenza dell'allele minore in Italia
<i>PNPLA3</i>	I148M	+++	↑	+	+	+	+	+	0.27
<i>TM6SF2</i>	E167K	+++	↑	+	+	+	+		0.06
<i>GCKR</i>	P446L	+	↑	+					0.30
<i>MBOAT7</i>	rs641738	+	↑	+		+	+		0.44
<i>HSD17B13</i>	rs72613567	++	↓		+	+	+		0.22
<i>IL28B (IFNL3/4)</i>	rs12979860	+	↓			+			0.36
<i>MERTK</i>	rs4374383	+	↓			+			0.36
<i>APOB</i>	Several	+++	↑	+		+	+		<0.01

Raccomandazioni:

- 4.1. Nei pazienti con NAFLD la valutazione del profilo genetico di rischio per personalizzare la stratificazione del rischio di NAFLD-HCC è suggerita nei centri di riferimento e dovrebbe essere oggetto di ampi studi prospettici (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)
- 4.2. Nei pazienti con NAFLD si suggerisce che le varianti genetiche di rischio siano valutate negli studi clinici per la stratificazione della progressione del rischio di malattia e la sub-fenotipizzazione della NAFLD (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)

B) Perdita di peso e intervento comportamentale per NAFLD

PICO 5 - Nei pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia della perdita di peso sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome epatici rispetto a nessun intervento?

Outcome di interesse: riduzione/risoluzione del danno epatico ed eventi fegato correlati.

L'obesità è il principale motore della NAFLD, così come di qualsiasi altro componente della Sindrome Metabolica ad essa associata [181]. L'obesità ha anche un ruolo ben definito nel condizionare la gravità e la progressione della malattia, sebbene raramente sia stato dimostrato un effetto indipendente. L'obesità infantile e della tarda adolescenza sono associate a un rischio più elevato di malattie epatiche gravi in età avanzata [182-184]. L'aumento di peso è il fattore iniziale nello sviluppo cronologico dell'alterazione degli enzimi epatici [185] e l'aumento/perdita di peso sono stati ripetutamente associati all'incidenza e alla remissione della NAFLD [186-188], dopo aggiustamento per fattori confondenti. Nello studio ABCD, l'obesità è stata anche associata a un rischio più elevato di malattia epatica avanzata (fibrosi avanzata)[9]. La perdita di peso mediante un intervento comportamentale appropriato (restrizione dietetica e attività fisica) migliora il fegato grasso [189-194]. All'istologia, la gravità della necroinfiammazione (punteggio NAS) si riduce e la perdita di peso del 10% è anche associata a riduzione della fibrosi [195, 196]. Allo stesso modo, gli agonisti del recettore GLP-1 attualmente utilizzati per la farmacoterapia dell'obesità hanno dimostrato effetti favorevoli sull'istologia NAFLD [197]

I cambiamenti comportamentali volti alla perdita di peso, compresa una dieta sana e l'attività fisica abituale, sono quindi la colonna portante della terapia della NAFLD. Questa evidenza si basa su pochissimi studi controllati [190, 198], ma anche su diversi dati del mondo reale e su revisioni sistematiche di studi di coorte che hanno valutato diversi *outcome* [194, 199-202]. In considerazione del ruolo patogenetico del sovrappeso/obesità, qualsiasi tentativo di ridurre il peso corporeo mediante restrizione calorica fornisce potenziali effetti benefici sulla steatosi, e ciò si estende anche alla necroinfiammazione e alla fibrosi [194]. Studi biotici sequenziali hanno evidenziato che una perdita di peso del 7-10% in 12 mesi produce la risoluzione della NASH in due terzi dei casi; una perdita di peso >10% risolve la NASH nel 90% dei casi e riduce la fibrosi nel 45% dei casi [196]. In particolare, questi effetti sono stati osservati anche nella *lean*-NAFLD, cioè in assenza di obesità [198, 203].

La composizione dei macronutrienti della dieta è stata associata alla prevalenza di NAFLD in studi epidemiologici [204]. Viceversa, l'aderenza a una dieta basata sullo stile Mediterraneo, ricca di olio d'oliva, noci, legumi, frutta e verdura, e pesce ha dimostrato la riduzione del contenuto di grasso nel fegato [205], con un effetto indipendente dalla riduzione del peso corporeo e/o dell'adiposità viscerale [206]. Questo modello dietetico benefico è relativamente ricco di grassi monoinsaturi e povero di carboidrati raffinati e zuccheri industriali, coinvolti nell'aumento della prevalenza e nella progressione della NAFLD [207].

La ridotta attività fisica [208] e la sedentarietà [209] sono entrambi associati in modo indipendente alla prevalenza della NAFLD e qualsiasi cambiamento nel dispendio energetico indotto da attività fisica di intensità moderata riduce il grasso del fegato [210]. Qualsiasi tipo di esercizio fisico (aerobico vs. allenamento di resistenza [211]) è efficace [212], anche in assenza di una significativa perdita di peso.

Risultati contrastanti sono disponibili in merito all'impatto di consumo di alcolici in quantità non considerate a rischio e NAFLD. Una meta-analisi ha suggerito come l'assunzione di alcolici in modesta quantità sia protettiva nei confronti della steatosi [213], e studi trasversali hanno riportato una prevalenza più bassa di NASH e di fibrosi epatica in soggetti con storia di modesto consumo di alcolici [214]. In contrasto rispetto a questi dati, recenti studi prospettici in soggetti con NAFLD hanno mostrato come un modesto consumo di alcol si associ ad un aumentato rischio di progressione della fibrosi epatica valutata mediante test non invasivi [215, 216], una più bassa probabilità di risoluzione istologica della NASH [217], a perdita di effetti protettivi cardiovascolari, ed un aumentato rischio di sviluppare diabete, malattia di fegato avanzata, neoplasie e mortalità [218-221]. I dati finora riportati, anche se viziati dall'uso di differenti soglie di consumo di alcol, non supportano un uso a basse dosi in pazienti con NAFLD, mentre raccomandano astinenza totale in pazienti con NASH-cirrosi al fine di ridurre il rischio di insorgenza di HCC [222].

Un approccio integrato che abbinati dieta sana e attività fisica, supportato dalla ristrutturazione cognitiva, rappresenta il trattamento più impegnativo per la NAFLD, così come per altre malattie non trasmissibili. Uno studio *proof-of-concept* basato sulle strategie del *Diabetes Prevention Program* [223] ha dimostrato risoluzione della NASH mediante trattamento cognitivo-comportamentale [190]. I risultati sono stati ampiamente confermati in un ampio studio a braccio singolo su quasi 300 pazienti sottoposti a una seconda biopsia dopo 12 mesi [196]. Tali approcci richiedono *team* multidisciplinari dedicati al fine di prevenire il recupero del peso; studi a lungo termine nel campo della cura diabete hanno confermato le difficoltà nel mantenere la perdita di peso nonostante il trattamento intensivo [224]. Il supporto della tecnologia è stato utilizzato per rafforzare la motivazione e l'adesione dei pazienti a lungo termine [193], ma sono necessari studi randomizzati controllati per confermarne l'efficacia.

Nello studio svedese di chirurgia bariatrica in soggetti obesi (*Swedish Obese Subjects study* - SOS), sia l'incidenza sia la remissione da ipertransaminasemia - più favorevoli nel gruppo sottoposto a chirurgia - erano proporzionali al grado di perdita di peso [225]. La chirurgia bariatrica era associata a un minor rischio di complicanze [226], e ripetute biopsie epatiche hanno rivelato un notevole miglioramento della gravità istologica [227], anche con regressione della fibrosi epatica nel lungo termine [228]. Gli effetti positivi della chirurgia bariatrica a livello epatico si aggiungono alla riduzione del rischio di eventi

cardiovascolari [229] e di diabete mellito di tipo 2 [230, 231]. Un'analisi costi/benefici ha concluso che la chirurgia bariatrica (metabolica) è sia efficace sia costo-efficace per tutti i pazienti con NASH con fibrosi F0-F3 ed obesità complicata o di grado II/III [232].

Per la formulazione delle raccomandazioni sono state effettuate 4 comparazioni secondo GRADE:

- 1) Dovrebbe [dieta sana e attività fisica abituale] rispetto a [nessun intervento] per [ridurre il danno epatico valutato con biopsia e gli eventi fegato-correlati]? Valutando 2 studi [190, 198].
- 2) Dovrebbe [riduzione del peso > 10%] rispetto a [riduzione <10% o nessuna riduzione del peso] essere utilizzata per [risolvere la NASH]? Valutando 2 studi [190, 196].
- 3) Dovrebbe [una Dieta basata sullo stile mediterraneo] rispetto a [altro regime dietetico a basso contenuto di grassi] essere utilizzata per [ridurre il contenuto epatico di grassi]? Valutando 2 studi [205, 206].
- 4) Dovrebbe [chirurgia bariatrica] rispetto a [nessun intervento] essere utilizzata per [ridurre la severità di malattia in pz con obesità severa con NASH]? Utilizzando 1 studio [228].

Raccomandazione

- 5.1. Si suggerisce che i soggetti con NAFLD, inclusi quelli con *lean*-NAFLD (non obesa), siano coinvolti in programmi di correzione dello stile di vita mirati a una dieta sana e all'attività fisica abituale per una perdita di peso del 10%, associata a un miglioramento dell'istologia, inclusa la fibrosi (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).
- 5.2. Nei pazienti con NAFLD si suggerisce che l'approccio dietetico sia mirato a favorire l'aderenza ai principi della dieta Mediterranea, compreso un ridotto apporto di zuccheri raffinati e industriali, che sono stati associati alla riduzione del contenuto di grassi epatici e alla riduzione del rischio cardiovascolare (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).
- 5.3. In pazienti non cirrotici con NAFLD si suggerisce di evitare anche un consumo basso-moderato di alcol (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa), mentre la totale astinenza è indicata in pazienti con NAFLD e cirrosi epatica (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).
- 5.4. Nei pazienti con NAFLD si suggerisce di svolgere sistematicamente qualsiasi tipo di attività fisica, così come di limitare la sedentarietà, al fine di ridurre il grasso epatico, indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).
- 5.5. Nei soggetti obesi affetti da NAFLD, per ridurre la severità della malattia epatica, si raccomanda la perdita di peso attraverso programmi di stile di vita intensivi e/o farmacoterapia e/o chirurgia bariatrica (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Molto Bassa)

C) Trattamento farmacologico della NAFLD

L'epidemia della NAFLD e delle sue complicanze, e la scoperta di differenti potenziali bersagli terapeutici per il trattamento della NASH hanno stimolato lo sviluppo di un numero impressionante di studi clinici. Le linee guida internazionali raccomandano che la terapia farmacologica per NAFLD / NASH sia riservata ai pazienti che presentano una malattia attiva associate alla presenza di fibrosi epatica \geq stadio F2 [233, 234]. Inoltre, la FDA (US Food and Drug Administration) e l'EMA (European Medicines Agency) hanno identificato due endpoint per l'approvazione condizionale dei farmaci in pazienti con NASH in stadio non cirrotico: 1) risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi epatica e 2) miglioramento di almeno uno stadio della fibrosi epatica senza peggioramento della NASH [234]. Coerentemente con

quanto sopra riportato, la maggior parte degli studi di fase 2b e di fase 3 arruolano pazienti con NASH e stadio di fibrosi epatica F2-F3. Tuttavia, nonostante un gran numero di studi clinici pubblicati o in corso, ad oggi né FDA né EMA né AIFA hanno approvato alcun trattamento farmacologico per il trattamento dei pazienti con NASH.

PICO 6 - In pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia del trattamento farmacologico, rispetto a nessun intervento farmacologico, sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome clinici correlati alla malattia di fegato?

Outcome di interesse: riduzione del danno istologico epatico ed eventi fegato-correlati.

Il pioglitazone, ovvero l'unico glitazone attualmente disponibile sul mercato, è un ligando selettivo del peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma, espresso ad elevati livelli nel tessuto adiposo, ma anche nelle cellule di Kupffer, e dotato di potenti proprietà antinfiammatorie. Otto studi randomizzati e controllati rispetto a placebo o rispetto ad altra terapia farmacologica, hanno arruolato un totale di 850 individui con NAFLD o NASH, la maggior parte dei quali non diabetici, che sono stati trattati per una mediana di 12 mesi con pioglitazone (n = 6) o rosiglitazone (n = 2) [235-242]. Uno di questi studi è stato condotto in pazienti con NAFLD diagnosticata mediante imaging [241]; tutti gli altri RCTs hanno incluso pazienti con diagnosi istologica di NAFLD. Rispetto al placebo o al farmaco di confronto, sia il pioglitazone sia il rosiglitazone hanno determinato un miglioramento significativo del contenuto di grasso epatico e della NASH, riducendo allo stesso tempo il livello sierico degli enzimi epatici. Per quanto riguarda la fibrosi epatica, i glitazoni si sono dimostrati superiori al placebo o ad altre molecole attive in un solo RCT su pazienti con pre-diabete o diabete che avevano praticato terapia con pioglitazone 45 mg / die per una durata di 18 mesi [242]. Una meta-analisi su 516 pazienti adulti con diagnosi istologica di NASH ha anche documentato come il trattamento con pioglitazone determini anche un miglioramento significativo della fibrosi avanzata, sia nei pazienti con che senza diabete [243]. Un recente studio "real life" su 5095 soggetti che assumevano tiazolidinedioni - inclusi pazienti in terapia con rosiglitazone - e confrontati con controlli scelti mediante "propensity score" ha rilevato che gli "adjusted hazard ratio" per lo sviluppo di cirrosi, scompenso epatico, insufficienza epatica e mortalità per tutte le cause erano rispettivamente 0,39 (intervallo di confidenza al 95%: 0,21-0,72), 0,86 (0,52-1,44), 0,46 (0,18-1,17) e 1,18 (95% CI: 0,87-1,61), nei soggetti che assumevano i tiazolidinedioni, il che è coerente con un possibile ruolo protettivo di tali farmaci sul rischio di cirrosi [244]. Inoltre, il pioglitazone esercita anche alcuni positivi effetti cardiovascolari in termini di riduzione del rischio di infarto miocardico acuto e di ictus ischemico in pazienti con diabete o prediabete [245, 246]. L'aumento di peso è l'effetto indesiderato più comune associato al trattamento con pioglitazone, probabilmente correlato al miglioramento dell'azione dell'insulina a livello del tessuto adiposo e conseguenziale rimodellamento del tessuto adipocitario; l'incremento ponderale varia da 2,5 a 4,7 kg negli RCT di durata compresa tra 12 e 36 mesi [236, 238, 242]. Mentre in precedenza erano stati riportati risultati contrastanti sul rischio di cancro alla vescica e pioglitazone, una recente analisi su oltre 190.000 persone con diabete e follow-up a lungo termine (fino a 16 anni) non ha documentato alcuna associazione statisticamente significativa tra il suo uso e/o la durata della terapia con il rischio di sviluppare cancro della vescica [247]. Osteoporosi/osteopenia possono verificarsi in donne trattate con pioglitazone [248], che presentano anche un rischio di fratture e di scompenso cardiaco [249]. Un'analisi di costo-efficacia ha dimostrato che nei pazienti con fibrosi epatica secondaria a NASH è probabile che il trattamento con pioglitazone, in aggiunta alla modifica dello stile di vita, sia costo-efficace [250]. E' tuttavia importante sottolineare che il pioglitazone non è approvato dalla maggior parte delle agenzie farmaceutiche nazionali al di fuori del trattamento per DM2 e che il suo uso "off-label" per il trattamento NAFLD / NASH richiede il consenso dei pazienti.

La vitamina E alla dose di 800 UI/die per 96 settimane è stata testata rispetto al pioglitazone ed al placebo nello studio PIVENS in pazienti non diabetici con diagnosi istologica di NASH ed in assenza di cirrosi. Il trattamento con vitamina E ha determinato miglioramento della steatosi, dell'infiammazione

e del ballooning ed ha indotto la risoluzione della NASH nel 36% dei pazienti rispetto al 21% del braccio placebo ($p = 0,05$), senza tuttavia dimostrare effetto significativo sulla fibrosi epatica [238]. La vitamina E determinava anche a un significativo miglioramento dei livelli di ALT rispetto al placebo [238], e questa riduzione era correlata al miglioramento istologico [251]. Due meta-analisi che hanno cumulato dati su 183 e 214 pazienti adulti con NASH hanno osservato un effetto significativo della vitamina E rispetto al placebo nel determinare miglioramento non solo dei livelli sierici di AST e ALT, ma anche del danno epatico valutato istologicamente, inclusa la fibrosi epatica [252, 253]. Un recente studio clinico in pazienti diabetici con NAFLD ha confermato che 18 mesi di trattamento con vitamina E 800 UI al giorno aumentano il tasso di risoluzione della NASH rispetto al placebo (33% vs 12%, $p = 0,04$), senza tuttavia alcun effetto sulla di fibrosi epatica [254]. Lo stesso studio ha documentato un ulteriore vantaggio della combinazione di vitamina E con pioglitazone. Infine, un recente studio ha confrontato pazienti con NASH e fibrosi epatica avanzata o cirrosi trattati con vitamina E 800 UI al giorno di per ≥ 2 anni, con un Gruppo non trattato e selezionato con la metodica del "propensity score". Tale studio ha documentato come durante un follow-up mediano di 5,6 anni, la terapia con vitamina E si associava ad un rischio significativamente ridotto di morte o trapianto (aHR 0,30) e scompenso epatico (aHR 0,52), e questi risultati sono stati confermati dopo la stratificazione per il diabete [255]. Una ulteriore analisi ha dimostrato che la vitamina E sia anche efficace nei pazienti con fibrosi epatica avanzata correlata a NAFLD [250]. Tuttavia esistono dubbi sulla sicurezza a lungo termine della vitamina E in termini di aumento segnalato della mortalità da tutte le cause [256], e dell'aumentato rischio di ictus emorragico [257] e di cancro alla prostata negli uomini con più di 50 anni [258].

L'acido ursodesossicolico (UDCA) a dosi standard (13-15 mg/kg) o elevate (23-35 mg/kg) è stato testato come trattamento farmacologico della NASH in numerosi RCTs. I risultati ottenuti hanno mostrato un modesto effetto sui livelli sierici di ALT ma nessun beneficio istologico rispetto al placebo [259-262].

L'acido obeticolico (OCA) è un agonista del recettore farnesoide X, un recettore nucleare epatico che svolge un ruolo centrale nella regolazione degli acidi biliari e del metabolismo, ma anche nella modulazione della fibrosi e dell'infiammazione epatica. L'analisi *ad interim* a 18 mesi dello studio REGENERATE, lo studio di fase 3 che valuta il trattamento con OCA (10 e 25 mg/die) rispetto al placebo in pazienti con diagnosi istologica di NASH e senza evidenza di cirrosi epatica, ha mostrato che OCA al dosaggio di 25 mg determina un aumento significativo rispetto al placebo (23% vs 12%, $p = 0,0002$) del tasso di pazienti che ottengono un miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della NASH [263]. L'OCA alla dose di 25 mg determina inoltre un miglioramento significativo sia dell'infiammazione lobulare sia del ballooning, senza tuttavia raggiungere l'endpoint di risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi. Questo studio di fase 3 ha anche confermato i dati di safety osservati nello studio di fase 2 [264], ed inerenti la comparsa di prurito associato al trattamento e l'aumento dei livelli sierici di colesterolo LDL, sensibile alla terapia con statine. Ad oggi non sono disponibili dati sull'impatto a lungo termine dell'OCA sugli eventi epatici ed extraepatici (in particolar modo cardiovascolari). Appare inoltre importante sottolineare che ad oggi il farmaco non è disponibile per il trattamento della NASH, dal momento che l'approvazione condizionale da parte di FDA ed EMA dipende da ulteriori dati di efficacia e sicurezza [265].

Per la formulazione delle raccomandazioni sono state effettuate 4 comparazioni secondo GRADE:

- 1) Dovrebbero [Tiazolidinedionici] rispetto a [Nessun farmaco] essere utilizzati per [migliorare la fibrosi epatica]? Valutando 8 studi [235-238, 242, 266-268].
- 2) Dovrebbe [Vitamina E] rispetto a [placebo] essere utilizzata per [migliorare la steatosi in pazienti non diabetici non cirrotici con NASH]? Valutando 1 studio [238].
- 3) Dovrebbe [Acido Obeticolico] rispetto a [placebo] essere utilizzato per [ridurre la fibrosi in pazienti non cirrotici con NASH]? Valutando 1 studio [263].
- 4) Dovrebbe [Acido ursodesossicolico] rispetto a [placebo] essere utilizzata per [migliorare la steatosi in pazienti con NASH]? Valutando 4 studi [259-262]

Raccomandazioni

- 6.1. Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso del pioglitazone per determinare miglioramento della NASH e della fibrosi epatica, anche se il farmaco è off-label e il rapporto rischio/beneficio correlato agli effetti collaterali del pioglitazone deve essere discusso con ciascun paziente (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Alta).
- 6.2. Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso della vitamina E per determinare miglioramento della NASH e della fibrosi epatica, anche se i rischi e i benefici dovrebbero essere discussi con ciascun paziente (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).
- 6.3. In pazienti con NASH non si suggerisce l'uso dell'acido ursodesossicolico (UDCA) a dosi standard o elevate per trattare la NASH e la fibrosi poiché inefficace (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).
- 6.4. Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso dell'acido obeticolico perché può determinare miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della NASH; tuttavia il suo utilizzo è in attesa di approvazione da parte delle Agenzie Regolamentarie, che hanno richiesto ulteriori dati di sicurezza ed efficacia (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).

PICO 7 - Nei pazienti adulti con NAFLD e diabete mellito di tipo 2, qual è l'efficacia del trattamento ipoglicemizzante sul danno epatico valutato istologicamente e sugli *outcome* correlati alla malattia di fegato?

***Outcome* di interesse: riduzione del danno istologico epatico ed eventi fegato-correlati.**

Pioglitazone

La descrizione dell'efficacia e della sicurezza del pioglitazone in pazienti con NASH con/senza diabete è stata riportata nella sezione precedente. È interessante sottolineare come il pioglitazone può essere prescritto a pazienti con diabete e può essere un'opzione da considerare in presenza di NASH in pazienti selezionati.

Metformina

La metformina rappresenta la scelta di prima linea per il trattamento dei pazienti con T2DM. Sei RCT controllati verso placebo o altra terapia farmacologica hanno valutato *endpoint* clinicamente rilevanti in pazienti con NAFLD o NASH [241, 267, 269-272]. Complessivamente, questi RCT hanno arruolato quasi 600 individui, la maggior parte dei quali non diabetici, e che sono stati trattati per una mediana di 9 mesi (intervallo interquartile [IQR] 6-12 mesi). La metformina ha mostrato un piccolo effetto favorevole in termini di miglioramento della steatosi epatica e dell'infiammazione, ma nessun effetto sulla fibrosi epatica o sulla risoluzione della NASH [267, 269-271]. In due RCT che hanno coinvolto pazienti con diagnosi ecografica di NAFLD, la metformina non ha avuto alcun effetto sulla steatosi epatica rispetto al placebo o alla terapia di riferimento [241, 272]. Nella maggior parte degli RCT, la metformina ha determinato un miglioramento significativo dei livelli sierici di aminotransferasi (in particolare dei livelli sierici di ALT), con effetti neutri sul peso corporeo. Alcuni studi osservazionali suggeriscono inoltre un possibile effetto protettivo della metformina nei confronti del rischio di sviluppare HCC in pazienti con DM2, sebbene non sia chiaro se questo risultato sia indipendente dagli effetti metabolici indotti dalla metformina. [273]. Future mechanistic studies and appropriately designed RCTs are warranted for confirmation. Ulteriori studi meccanicistici e RCT adeguatamente disegnati sono necessari per confermare questi risultati.

Inibitori della Dipeptidyl peptidase-4

Gli inibitori della DPP-4 sono ampiamente prescritti come trattamento orale aggiuntivo per i pazienti con DM2. Quattro piccoli RCT controllati verso placebo o verso altro farmaco hanno valutato sitagliptin

(n = 3) o vildagliptin (n = 1) per il trattamento della NAFLD [274-277]. Complessivamente, questi RCT hanno incluso quasi 250 pazienti con DM2 o prediabete, trattati per un periodo mediano di 6 mesi. Rispetto al placebo o al trattamento di controllo, vildagliptin ha avuto un effetto marginalmente significativo sul miglioramento del grasso epatico [275], mentre nessun effetto positivo è stato documentato con il sitagliptin [274, 276, 277]. Rispetto al placebo o alla terapia di controllo, i DPP-4 inibitori hanno mostrato sostanzialmente un effetto neutro sul peso corporeo e sui livelli sierici di aminotransferasi, fatta eccezione per il vildagliptin che ha mostrato una piccola, ma statisticamente significativa, riduzione (circa 7 UI/L) dei livelli di ALT [275]. I DPP-4 inibitori hanno anche dimostrato un effetto neutro sugli esiti CV nei pazienti con DM2 [278], il che rende questa classe di agenti ipoglicemizzanti sicura ma poco attraente per il trattamento della NAFLD nei pazienti con diabete.

Agonisti del recettore del Glucagon-like peptide-1

I GLP-1RA sono ampiamente prescritti come terapia aggiuntiva nei pazienti con DM2. Sette RCT controllati verso placebo o verso altro farmaco hanno testato la liraglutide (n = 5) o la exenatide (n = 2) per il trattamento della NAFLD [197, 277, 279-283]. Questi RCT hanno incluso quasi 2.300 individui, la maggior parte dei quali con diabete, trattati per un periodo mediano di 6 mesi. Solo un piccolo RCT di fase 2b (studio LEAN) ha incluso pazienti (n = 52; solo il 33% con DM2) con diagnosi istologica di NASH trattati con liraglutide 1,8 mg/die per 48 settimane [197]; negli altri studi invece la NAFLD era diagnosticata sulla base dell'incremento degli enzimi epatici o mediante tecniche di imaging. Rispetto al placebo o alla terapia di controllo, i GLP-1RA (specialmente la liraglutide) hanno determinato una riduzione significativa del grasso epatico ed una riduzione dei livelli sierici di aminotransferasi in modo dose-dipendente, così come una riduzione del peso corporeo (3-5 kg) e dei livelli di HbA1c (1-1,2%). In una meta-analisi per dati individuali di pazienti con DM2 inclusi in sei RCT di fase III di 26 settimane (programma LEAD), la liraglutide si è mostrata efficace nell'indurre miglioramento dei livelli sierici di ALT in maniera dose-dipendente; tuttavia, questo effetto benefico veniva perso dopo correzione per la riduzione del peso corporeo e dei livelli di HbA1c [279]. In uno studio clinico mirato a valutare gli *outcome* cardiovascolari, i partecipanti con livelli elevati di ALT al basale trattati con 1 mg/settimana di semaglutide avevano una maggiore probabilità di normalizzare le ALT, sebbene tale effetto positivo non fosse più significativo dopo correzione per le variazioni del peso corporeo [284]. I dati sull'effetto dei GLP-1RA sul danno epatico valutato mediante istologia sono stati inizialmente pubblicati nello studio LEAN, dove la liraglutide non ha documentato alcun effetto significativo in termini di miglioramento della fibrosi epatica rispetto al placebo [197]; uno studio più recente di fase 2 con semaglutide, un analogo settimanale del GLP-1 ed ad azione prolungata, in 320 pazienti con NASH ha riportato che il 59% dei pazienti con fibrosi F2-F3 ha raggiunto l'endpoint primario della risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi epatica a 72 settimane con il dosaggio più alto testato (0,4 mg) contro il 40% e il 36% alle due dosi inferiori e solo il 17% nel braccio di controllo [285], ma ancora non è stato raggiunto un dato significativo sulla regressione della fibrosi. I GLP-1RA riducono il rischio di eventi cardiovascolari e renali nei pazienti DM2 [286] e come tali si qualificano come opzione di trattamento preferibile nei pazienti DM2 e NAFLD, sebbene i dati definitive relativi all'impatto di tali farmaci sulla progressione della malattia epatica non siano ancora disponibili.

Inibitori del cotrasporto Na-Glucosio (Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors - SGLT-2Is)

Gli SGLT-2Is riducono il riassorbimento del glucosio da parte dei reni. Nove RCT controllati verso placebo o altro farmaco hanno testato empagliflozin (n = 2), dapagliflozin (n = 3), canagliflozin (n = 3) o ipragliflozin (n = 1) per il trattamento della NAFLD [287-295]. Complessivamente, questi RCT hanno incluso quasi 16.000 individui con DM2 trattati per un periodo mediano di 6 mesi. In tutti gli RCT, gli SGLT-2Is hanno determinato una riduzione significativa dei livelli di aminotransferasi e del grasso epatico valutato mediante *imaging*, oltre ad una riduzione del peso corporeo (~ 2-3 kg); fa eccezione un RCT in cui il trattamento con 10 mg di dapagliflozin per 24 settimane non ha determinato riduzione significativa del contenuto di grasso nel fegato, valutata mediante risonanza magnetica [296]. Nel complesso, la maggior parte degli RCT condotti sono limitati da esigua dimensione campionaria e da breve periodo di trattamento, e nessuno di loro ha valutato l'effetto di tale categoria di farmaci sugli *outcome* istologici epatici rispetto al placebo o rispetto ad altro trattamento. Gli SGLT-2I hanno

mostrato significativi benefici cardio-renali in ampi studi clinici [297] e in futuro potrebbero rappresentare farmaci validi nei pazienti con DM2 e NAFLD.

Per la formulazione delle raccomandazioni sono state effettuate 4 comparazioni secondo GRADE:

- 1) Dovrebbe [Metformina] rispetto a [nessuna terapia/altri regimi terapeutici] essere utilizzata per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]? Valutando 6 studi [241, 267, 269-272].
- 2) Dovrebbero [Inibitori del DPP4] rispetto a [placebo] essere utilizzati per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]? Valutando 4 studi [274-277].
- 3) Dovrebbero [Agonisti del Recettore del GLP-1] rispetto a [placebo] essere utilizzati per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]? Valutando 6 studi [197, 277, 279, 282, 283, 298].
- 4) Dovrebbero [Inibitori del SGLT-2] rispetto a [placebo o terapia standard] essere utilizzati per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]? Valutando 9 studi [287-296].

Raccomandazioni

- 7.1. Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, si suggerisce l'uso del pioglitazone per trattare la malattia di fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata)
- 7.2. Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso della metformina per il trattamento specifico della malattia epatica, anche se il farmaco è sicuro per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).
- 7.3. Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso dei DPP-4 inibitori per il trattamento specifico della malattia di fegato, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione condizionata - Qualità evidenza Bassa).
- 7.4. Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, nonostante dati preliminari ne indichino la capacità di indurre miglioramento del danno epatico, l'utilizzo degli agonisti del recettore GLP-1 non è specificamente suggerito per il trattamento della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).
- 7.5. Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso di inibitori di SGLT-2 per il trattamento specifica della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)

D) NAFLD e trapianto epatico

PICO 8 - Nei pazienti adulti con NASH candidati al trapianto di fegato, la valutazione delle comorbidità cardiometaboliche nelle fasi pre- e post-trapianto finalizzate a ridurre le complicanze cardiovascolari dovrebbe essere differente rispetto a pazienti con malattia di fegato da altra eziologia?

Outcome di interesse: riduzione complicanze cardiovascolari in pazienti NASH candidati a trapianto di fegato.

Segnalata per la prima volta negli anni '80 e relativamente insignificante come indicazione per il trapianto di fegato (LT) fino alla metà degli anni 2000, è probabile che la NASH superi tutte le altre indicazioni per LT entro pochi anni [299]. I pazienti con e senza NASH hanno tassi di sopravvivenza simili a 1, 3 e 5 anni dopo il trapianto, ma i pazienti con NASH hanno maggiori probabilità di morire per eventi cardiovascolari o sepsi rispetto ai pazienti trapiantati con malattie epatiche di altre eziologie, e un'attenta valutazione è pertanto necessaria prima dell'inserimento in lista per LT [300, 301]. La NAFLD è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, sia nei pazienti con cirrosi epatica scompensata sia nei pazienti con HCC, questi ultimi diagnosticati anche in assenza di

cirrose epatica [51, 302, 303]. Tali evidenze rappresentano una sfida nel contesto della trapiantologia. I pazienti cirrotici asintomatici ed i soggetti senza malattia epatica possono avere tassi simili di malattia coronarica ostruttiva occulta (CAD) [304], che sono invece più elevati nei pazienti con malattia di fegato secondaria a NASH [305]. L'età avanzata e la storia di malattie cardiache sono i predittori più importanti di sviluppo di eventi CV post-trapianto [306].

Il trapianto di fegato non può essere offerto a pazienti ad alto rischio cardiovascolare e a coloro le cui disfunzioni cardiovascolari non possono essere trattate con successo prima del trapianto. La valutazione pre-trapianto include un'approfondita valutazione CV strutturale e funzionale in condizioni di riposo e dopo stress per evidenziare qualsiasi malattia cardiovascolare significativa, tra cui la CAD subclinica, l'ipertensione porto-polmonare e la malattia miocardica [301].

Parametri emodinamici robusti possono essere ottenuti solo con test indipendenti dopo carico [307]. L'elettrocardiogramma e l'ecocardiografia vengono eseguiti di routine; l'angiografia coronarica è anormale in un terzo dei pazienti [308], e questo aumenta il rischio di complicanze cardiache durante e dopo il trapianto [309]. In presenza di reperti anomali, sono necessari test da sforzo cardiopolmonare (spesso ostacolati da sarcopenia e fragilità), ecocardiografia da stress con dobutamina (DSE), *imaging* della perfusione miocardica mediante tomografia computerizzata a emissione a fotone singolo (TC) e/o TC cardiaca. La scintigrafia perfusionale miocardica ha una bassa specificità nei candidati per LT rispetto alla popolazione generale [310]. Uno studio prospettico volto a valutare l'utilità di un approccio cardiologico integrato con la scintigrafia miocardica perfusionale ed il "cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan" ha concluso per un basso valore predittivo positivo del ⁹⁹mTcMIBI-GSPECT cardiaco in pazienti con cirrosi, a causa di alterazioni del tono microvascolare cardiaco [311]. Lo score che indica l'accumulo di calcio a livello delle arterie coronarie mediante tomografia computerizzata coronarica, la risonanza magnetica cardiaca e la DSE sono stati proposti come tecniche non di routine per valutare i candidati a LT [301]. Un ultimo problema è il rischio di ricorrenza e sviluppo *de novo* di NAFLD nei pazienti riceventi LT, che si associa ad un rischio più elevato di eventi CV post-trapianto [312].

In sintesi, la letteratura è limitata da un errore di campionamento e vi è incertezza sul miglior algoritmo per valutare il rischio cardiaco prima del trapianto e su come monitorare la malattia CV post-trapianto; le linee guida americane non raccomandano l'esecuzione dei test di stress preoperatori di routine in pazienti asintomatici in altri contesti chirurgici non cardiaci [313], e l'esecuzione di test non invasivi può essere presa in considerazione solo in presenza di 3 o più fattori di rischio.

Per la formulazione delle raccomandazioni è stata effettuata una comparazione secondo GRADE:

1) Dovrebbe [accurata valutazione del rischio vascolare da team multidisciplinare] rispetto a [standard di cura] essere utilizzata in [pazienti con NASH candidati a trapianto epatico], valutando una metanalisi di 6 lavori [300].

Raccomandazioni

- 8.1.** In pazienti candidati al trapianto di fegato con cirrosi epatica scompensata secondaria a NASH e nella NASH-HCC, entrambe a rischio particolarmente elevato di sviluppare eventi cardiovascolari, si suggerisce una valutazione multidisciplinare dei fattori di rischio cardiovascolare da parte di un team che includa un cardiologo dei trapianti e un anestesista dei trapianti, in assenza di algoritmi universalmente validati (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)
- 8.2.** Nei pazienti con NASH sottoposti a valutazione per trapianto di fegato si suggerisce uno screening appropriato per ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia, ed il trattamento intensivo di tali disordini mentre sono in lista d'attesa al fine di ridurre gli eventi ed il tasso di de-listing (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).

8.3. In pazienti con cirrosi epatica scompensata secondaria a NASH, o con NASH-HCC, ed obesità patologica (indice di massa corporea $>40 \text{ kg/m}^2$) si suggerisce che l'inserimento in lista sia su base altamente individualizzata, soprattutto in presenza di diabete, considerando comunque come l'obesità da sola non costituisca una controindicazione al trapianto di fegato. (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).

PICO 9 - Nei pazienti adulti con NASH e obesità severa, candidati al trapianto di fegato, qual è l'efficacia della chirurgia bariatrica sugli *outcome* pre e post-trapianto rispetto al non eseguire la chirurgia bariatrica?

***Outcome* di interesse: morbilità e mortalità in pazienti adulti con NASH e obesità severa.**

Gli studi che hanno valutato la morbilità e la mortalità nei pazienti obesi sottoposti a LT hanno prodotto risultati contrastanti. L'obesità sembra essere il fattore predittivo principale di mortalità in lista d'attesa e nel periodo post-trapianto di fegato [314]. In uno studio condotto negli Stati Uniti su 23.675 trapianti, il 14% era stato condotto in pazienti con obesità di I grado, il 5% in pazienti con obesità di II grado e il 2% in pazienti con obesità di III grado (BMI, $\geq 40 \text{ kg/m}^2$). La mancata funzionalità primaria del trapianto e la mortalità immediata, a 1 anno e a 2 anni, erano significativamente più alte nella classe di obesità III (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$). La mortalità a cinque anni era significativamente più alta anche nei casi con BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, principalmente a causa di eventi CV avversi. La sopravvivenza all'analisi di Kaplan-Meier era significativamente inferiore nei pazienti con obesità patologica e l'obesità patologica era un predittore indipendente di mortalità [315].

La dieta, l'attività fisica e/o la chirurgia bariatrica dovrebbero essere considerate per gestire l'obesità prima del LT, ma l'efficacia e la sicurezza delle diverse strategie sono raramente riportate [316]. Pertanto, i pazienti con obesità di classe III, non in grado di perdere peso, dovrebbero essere messi in lista per LT su una base altamente "individualizzata" [315]. L'analisi di un registro che includeva oltre 80.000 pazienti adulti sottoposti a LT, non ha riportato alcuna associazione tra BMI e mortalità post-trapianto, mentre la presenza di diabete pre o post-trapianto ha comunque un impatto negativo sugli *outcome* [317].

In pazienti candidati a LT e con obesità di classe III, che non rispondono a cambiamenti dello stile di vita e alla farmacoterapia, la chirurgia bariatrica potrebbe essere un'opzione. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia della chirurgia bariatrica nei candidati a LT con cirrosi epatica secondaria a NASH non sono ben stabilite; i soggetti senza cirrosi presentano tassi di mortalità inferiori rispetto a quelli con cirrosi compensata e scompensata (0,3 vs 0,9% e 16,3%, rispettivamente) [318]. Questo è il motivo per cui la chirurgia bariatrica prima del trapianto viene solitamente proposta ai pazienti con un punteggio MELD basso. Le comorbidità metaboliche migliorano con la chirurgia bariatrica, ma sono riportati tassi di complicanze postoperatorie più elevati rispetto alla stessa procedura eseguita nella popolazione generale [319, 320].

La combinazione di LT con la chirurgia bariatrica dovrebbe essere eseguita in pazienti molto selezionati [321], con punteggi MELD elevati, ed in centri dove vi sia contemporaneamente la disponibilità di un chirurgo bariatrico esperto e di un chirurgo dei trapianti. La chirurgia bariatrica dopo LT può essere offerta a pazienti selezionati, ma sono riportati alti tassi di morbilità postoperatoria e reintervento [321]. In molti studi, la procedura più comune è stata la "*sleeve gastrectomy*" che presenta diversi vantaggi rispetto al bypass gastrico *Roux-en-Y* [322].

Per la formulazione delle raccomandazioni è stata effettuata una comparazione secondo GRADE:

1) Dovrebbe [Chirurgia bariatrica] rispetto a [standard di cura] essere utilizzata in [pazienti con NASH candidati a trapianto di fegato]? Valutando quattro lavori [318-321]

Raccomandazioni

9.1. In pazienti con obesità severa nel contesto del trapianto di fegato, si suggerisce che interventi di chirurgia bariatrica possano migliorare gli *outcome*, anche nei pazienti con cirrosi epatica scompensata ad un rischio più elevato di morbidità e mortalità, anche se troppo pochi dati sono disponibili per definire il timing della procedura prima, durante o dopo il trapianto (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).

E) Diagnosi di NAFLD in popolazione generale

PICO 10 - Nella popolazione adulta gli score non invasivi e le metodiche di imaging sono utili per la diagnosi di NAFLD?

Outcome di interesse: diagnosi di NAFLD.

La biopsia epatica, a causa della sua invasività, non è adatta per valutare la presenza di steatosi epatica in studi di popolazione. Il Fatty Liver Index (FLI) - un algoritmo basato sulla combinazione di BMI, circonferenza della vita, trigliceridi e GGT - è stato ampiamente utilizzato per l'individuazione della steatosi in studi di popolazione e nei pazienti ad alto rischio [323]. L'algoritmo identifica tre aree: valori ≥ 60 supportano la diagnosi di steatosi, valori ≤ 30 escludono la steatosi, ma rimane un'ampia area indeterminata. Uno studio retrospettivo su una coorte di 324 pazienti sottoposti a biopsia epatica per sospetta NAFLD ha riportato un AUROC di 0,83 per la diagnosi di steatosi $>5\%$ [324]. Sono disponibili altri algoritmi, ma il loro utilizzo è limitato a popolazioni selezionate. Tutti questi score possono essere utili per studi epidemiologici, non per identificare la presenza della NAFLD nel singolo paziente perché nessuna evidenza suggerisce che aggiungano vantaggi nella pratica clinica agli esami clinici, di laboratorio e di *imaging* comunemente utilizzati.

Nei singoli pazienti, il test diagnostico di prima linea per la diagnosi di steatosi è l'ecografia (US), caratterizzata da non invasività, mancanza di effetti collaterali, ampia disponibilità e basso costo. Una meta-analisi ha riportato una sensibilità dell'84,8% e una specificità del 93,6% nel rilevare la presenza di steatosi $>20-30\%$ avendo la biopsia epatica come riferimento [325]; questa soglia di steatosi è associata a un rischio più elevato di progressione della fibrosi epatica [326]. Questa meta-analisi è stata condotta in pazienti ad alto rischio di steatosi epatica, non in popolazione generale, e la sensibilità dell'US per la diagnosi di steatosi diminuisce per quantità di grasso epatico $<20\%$ ed in presenza di BMI elevato [327]. L'US non è in grado di diagnosticare la presenza di NASH, mentre consente la diagnosi di cirrosi epatica e fornisce ulteriori informazioni sul sistema epatobiliare. Tuttavia, la riproducibilità dell'US rimane scarsa e fornisce nella migliore delle ipotesi una valutazione semiquantitativa della steatosi, con un'ampia variabilità dipendente dall'operatore [328].

Dopo l'era iniziale dell'US, la risonanza magnetica (MR) è diventata il gold standard per la misurazione quantitativa del grasso epatico, inizialmente testata utilizzando la spettroscopia 1H-MR, attualmente come MRI-PDFF su immagini RM convenzionali, attraverso un software dedicato. Una recente meta-analisi [329], cumulando i dati di 6 studi per un totale di 635 pazienti con diagnosi istologica di NAFLD, riporta valori di AUROC per la diagnosi di steatosi $\geq 5\%$, $\geq 33\%$ e $\geq 66\%$ rispettivamente di 0,98, 0,91 e 0,90; la sensibilità e la specificità sono rispettivamente del 93% e 94%, 74% e 90% e 74% e 87%. Tale metodica, considerando la sua disponibilità limitata e il costo elevato, dovrebbe essere limitata a studi di ricerca, ad esempio, per testare l'effetto di strategie farmacologiche e non farmacologiche nei pazienti con NAFLD [330].

Il *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) è un parametro derivato da un software installato nello strumento utilizzato per misurare l'LSM, che fornisce una valutazione quantitativa della steatosi. In una grande meta-analisi su dati aggregati di pazienti sottoposti a biopsia epatica per sospetta NAFLD, la CAP ha dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica nel rilevamento della steatosi (steatosi di qualsiasi grado: sensibilità, 87%; specificità, 91%; AUROC, 0,96) [331]; i limiti sono un'accuratezza peggiore in pazienti con alto BMI [331], e la scarsa accuratezza nel discriminare differenti gradi di steatosi [122].

Una recente meta-analisi per dati individuali su 1274 pazienti con NAFLD ha riportato una AUROC di 0,807 per la diagnosi di steatosi vs. no steatosi usando la sonda M or XL, con accuratezza invece più bassa per la diagnosi di gradi severi di steatosi [332]. Il cut-off più accurato per la diagnosi di steatosi epatica era di 294 dB/m, con una sensibilità del 79% ed una specificità del 74%. I valori di CAP inoltre erano direttamente associati alla presenza di diabete, al genere maschile ed ai valori di BMI [332]. In confronto con la MRI-PDDF, la CAP ha confermato una buona performance diagnostica (AUROC 0,80) [333]. I valori della CAP sono simili se ottenuti da sonde diverse (M o XL) -che dovrebbero essere utilizzate come suggerito automaticamente dallo strumento- [334], e sono stati proposti criteri di affidabilità del test [333, 335]; tali fattori, nel loro insieme, rendono la CAP uno strumento promettente per la diagnosi di steatosi e per monitorare quantitativamente i cambiamenti nel grasso epatico. I risultati sui cut-off da utilizzare per la diagnosi di steatosi sono discordanti, anche se tra gli studi disponibili valori superiori a 275 dB/m hanno tutti sensibilità e PPV elevati (> 90%) per la diagnosi di NAFLD. Coerentemente con quanto sopra e con la scarsità di studi di grandi dimensioni, si raccomanda cautela nel definire il ruolo della CAP.

Per la formulazione delle raccomandazioni sono state effettuate 4 comparazioni secondo GRADE:

- 1) Dovrebbe [Fatty liver index] rispetto a [biopsia epatica/ecografia] per [rilevare la steatosi epatica nella popolazione generale]? Valutando 2 studi [323, 324].
- 2) Dovrebbe [Ecografia epatica] rispetto a [biopsia] essere utilizzata per [rilevare steatosi epatica nella popolazione generale]? Valutando una metanalisi di 44 lavori [325].
- 3) Dovrebbe [Risonanza Magnetica] rispetto a [biopsia epatica] essere utilizzata per [quantizzazione della steatosi epatica]? Valutando 1 metanalisi di 6 studi [329].
- 4) Dovrebbe [Controlled Attenuation Parameter - CAP] rispetto a [Biopsia epatica] per [diagnosticare e quantizzare steatosi epatica]? Valutando 2 studi (1 metanalisi di 6 studi ed 1 studio osservazionale) [331, 333].

Raccomandazioni

- 10.1.** Negli studi di popolazione per la diagnosi di steatosi si raccomanda l'utilizzo di score non invasivi quale il Fatty Liver Index - FLI (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa)
- 10.2.** Nella popolazione adulta, per la diagnosi della NAFLD si raccomanda l'utilizzo dell'ecografia (US) come procedura diagnostica di prima linea, poiché ha un'elevata precisione per diagnosi di steatosi moderata-grave e fornisce anche informazioni diagnostiche aggiuntive (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).
- 10.3.** Nella popolazione adulta, per una stima quantitativa del grasso epatico si raccomanda l'uso della 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) come standard di riferimento negli studi clinici, ma il suo utilizzo non è raccomandato nella pratica clinica perché costosa e non ampiamente disponibile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).
- 10.4.** Nella popolazione adulta si suggerisce l'utilizzo del Controlled Attenuation Parameter (CAP) come uno strumento alternativo per la valutazione non invasiva e il follow-up della steatosi, ma sono necessari più dati per stabilirne definitivamente il ruolo (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).

PICO 11 - Nella popolazione adulta con fattori di rischio metabolici, gli score non invasivi, la elastometria epatica ed i metodi di *imaging* sono utili per la diagnosi di fibrosi epatica avanzata?

Outcome di interesse: diagnosi di fibrosi epatica avanzata nella popolazione adulta con fattori di rischio metabolici.

L'efficacia di qualsiasi screening si basa su alcuni principi [336], che non sono adeguatamente soddisfatti per la NAFLD [337]. Lo screening della popolazione generale mirato ad individuare pazienti con NASH o con fibrosi epatica secondaria a NAFLD non è considerato costo-efficace, considerando l'invasività dello screening e la mancanza di un trattamento adeguato; viceversa, per ridurre gli eventi epatici deve essere preso in considerazione il referral all'epatologo di soggetti con fattori di rischio per malattia epatica progressiva, quali le componenti della sindrome metabolica, e sospetta fibrosi epatica significativa [15, 45, 338].

La selezione dei casi a rischio più elevato potrebbe migliorare l'efficacia del referral. Passando dalle popolazioni di pazienti afferenti ai centri terziari, in cui generalmente si valuta l'accuratezza dei test, alla popolazione generale, che si caratterizza per una minore prevalenza di malattia avanzata, la sensibilità del test diminuisce mentre la specificità migliora [339]. In una revisione comparativa e sistematica di 19 studi che hanno testato l'accuratezza di 11 test non invasivi per rilevare malattie epatiche altrimenti non riconosciute nella popolazione generale, la prevalenza della fibrosi avanzata dipendeva dai fattori di rischio delle coorti incluse [340]. In alcuni casi erano disponibili le biopsie epatiche, ma il confronto con la biopsia comporta un alto rischio di *bias* di selezione, con conseguente progressiva sovrastima della sensibilità dei test non invasivi di fibrosi quando applicati a popolazioni con prevalenza decrescente di malattia. In particolare, l'utilizzo di test alterati di funzionalità epatica falliscono la diagnosi nella maggior parte dei pazienti con danno epatico significativo.

La possibilità di uno screening di comunità nei pazienti ad alto rischio è affidata ai medici di medicina generale, che potrebbero operare secondo la cosiddetta "medicina di iniziativa", o "medicina di opportunità", ovvero, tramite screening dei loro pazienti a rischio utilizzando semplici test per escludere la presenza di malattia di fegato severa e invio allo specialista di quanti si situino sopra la soglia predefinita del test di screening. La combinazione di biomarcatori e/o test di *imaging* può migliorare significativamente l'invio di pazienti con malattia di fegato avanzata ed al contrario ridurre il *referral* di pazienti senza o con minimo danno epatico [130]. Una maggiore consapevolezza dei medici di base sui rischi associati alla NASH [341], associata con il calcolo automatico di *score* non invasivi per la valutazione del danno epatico potrebbe indirizzare verso un corretto invio dal contesto dell'assistenza primaria a quello secondaria/terziaria, riducendo anche i costi di gestione dei pazienti [342].

Per la formulazione delle raccomandazioni è stata effettuata una comparazione secondo GRADE:

1) Dovrebbero [testi non invasivi] rispetto a [nessun test] essere utilizzati per [diagnosticare fibrosi avanzata]? Valutando una metanalisi di 19 studi che comparavano 11 test non invasivi [340].

Raccomandazioni

- 11.1.** Negli individui adulti con uno o più componenti della sindrome metabolica, si suggerisce la combinazione di marcatori non invasivi di fibrosi epatica per aiutare a migliorare l'invio dei pazienti con fibrosi epatica avanzata dall'assistenza primaria a quella specialistica, riducendo anche i costi di gestione (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Molto Bassa).

Conclusioni

Negli ultimi anni la NAFLD è emersa come malattia di fegato molto comune, frequentemente associata ad alterazioni metaboliche, e come una delle principali cause di HCC e scompenso epatico, incidendo infine sull'utilizzo delle risorse e sui costi dei sistemi sanitari. Anche in Italia il costo associato alla NAFLD per il Sistema Sanitario Nazionale è in rapido aumento [26]. Il crescente interesse per la NAFLD ha portato allo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e di algoritmi per identificare e indirizzare i pazienti ad alto rischio di danno epatico agli specialisti per la valutazione e il trattamento. L'implementazione di programmi di correzione dello stile di vita volti alla perdita di peso e studi clinici con farmaci mirati ad intervenire sulle vie patogenetiche responsabili della necroinfiammazione e della fibrosi aprono un nuovo scenario nella gestione dei pazienti NAFLD.

Le presenti Linee Guida sono concepite per promuovere una proficua collaborazione tra diverse specialità, in un approccio multidisciplinare in grado di diffondere e migliorare le conoscenze relative alla gestione della NAFLD all'interno degli operatori sanitari. Data l'impressionante mole di ricerche e gli straordinari progressi degli ultimi anni, i numerosi tentativi di definire nuove strategie di trattamento e il gran numero di sperimentazioni condotte dalle aziende farmaceutiche, le raccomandazioni proposte dovrebbero essere considerate provvisorie e la Commissione che le ha redatte ne raccomanda un aggiornamento sistematico ad intervalli regolari.

Infine, in considerazione del suo impatto epidemiologico, clinico ed economico, la NAFLD dovrebbe essere una patologia codificata dal Sistema Sanitario Nazionale Italiano, indipendentemente dalla presenza di altre comorbidità metaboliche, e con regole definite per la diagnosi ed il trattamento.

Strategie di implementazione, monitoraggio, aggiornamento e revisione

Al fine di garantire l'efficacia e la piena applicabilità delle raccomandazioni, questo documento sarà sottoposto a revisione semestrale dal panel di esperti ed eventualmente rivisto e aggiornato sulla base delle nuove evidenze scientifiche disponibili, nel rispetto delle normative vigenti. Inoltre, il panel Linee Guida NAFLD e le rispettive Società Scientifiche (AISF, SID, SIO) di riferimento, hanno in programma le opportune attività di diffusione (a mezzo di eventi scientifici, educazionali e pubblicitari rivolti agli operatori interessati, agli stakeholder ed alle associazioni di pazienti) e di implementazione (a mezzo di PDTA opportunamente redatti sulla base delle raccomandazioni formulate e degli specifici contesti di applicazione) del documento, nonché le strategie di monitoraggio ed i relativi indicatori di aderenza alle raccomandazioni.

Eventuali suggerimenti riguardo a ulteriori quesiti inerenti i temi trattati da questo documento saranno accolti e valutati per l'eventuale inclusione negli aggiornamenti futuri della LG.

Dichiarazioni

- Tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.
- La Linea Guida non sarà presentata o pubblicata (in tutto o in parte) con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione.

Ringraziamenti

L'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato è riconoscente ad Ivan Gardini ed EpaC Onlus (Associazione di Pazienti con malattie del fegato) per la revisione delle linee guida. I suggerimenti pervenuti sono stati considerati nella versione finale.

Bibliografia

- (1) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
- (2) Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, et al. The natural history of advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis: Data from the simtuzumab trials. *Hepatology*. 2019;70:1913-27.
- (3) Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018;283:356-70.
- (4) European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
- (5) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73:202-9.
- (6) Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42:44-52.
- (7) Pendino GM, Mariano A, Surace P, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology*. 2005;41:1151-9.
- (8) Caserta CA, Mele A, Surace P, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors with early atherosclerosis in an adult population in Southern Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2017;53:77-81.
- (9) Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease by transient elastography: Genetic and metabolic risk factors in a general population. *Liver Int*. 2018;38:2060-8.
- (10) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
- (11) Soresi M, Noto D, Cefalu AB, et al. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol*. 2013;50:241-9.
- (12) Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112-7.
- (13) Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, et al. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:333-9.
- (14) Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonardo A, Bellentani S, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015;47:997-1006.
- (15) Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:793-801.
- (16) Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:99-114.
- (17) Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10:330-44.
- (18) Forlani G, Giorda C, Manti R, et al. The burden of NAFLD and its characteristics in a nationwide population with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2931985.
- (19) Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125:301-9.

- (20) Giorda CB, Forlani G, Manti R, et al. Trend over time in hepatic fibrosis score in a cohort of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;135:65-72.
- (21) Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab.* 2016;42:142-56.
- (22) Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ.* 2010;182:E526-31.
- (23) Wild SH, Morling JR, McAllister DA, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2016;64:1358-64.
- (24) Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *The American journal of gastroenterology.* 2014;109:1020-5.
- (25) Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, et al. Burden of illness and economic model for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Hepatology.* 2019;69:564-72.
- (26) Petta S, Ting J, Saragoni S, et al. Healthcare resource utilization and costs of nonalcoholic steatohepatitis patients with advanced liver disease in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:1014-22.
- (27) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:113-21.
- (28) Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology.* 2016;150:1778-85.
- (29) Spahillari A, Mukamal KJ, DeFilippi C, et al. The association of lean and fat mass with all-cause mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:1039-47.
- (30) Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:646-50.
- (31) Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European heart journal.* 2012;33:1190-200.
- (32) Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol.* 2018;68:335-52.
- (33) Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013;57:1357-65.
- (34) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65:589-600.
- (35) Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61:1547-54.
- (36) Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:936-44.
- (37) Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3637-43.
- (38) Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:1673-9.
- (39) Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018;79:64-76.
- (40) Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62:S47-64.
- (41) Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis.* 2016;20:205-14.
- (42) GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1459-544.

- (43) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:389-97 e10.
- (44) Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70:531-44.
- (45) Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: A multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018;155:443-57 e17.
- (46) Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62:1723-30.
- (47) Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol*. 2018;68:326-34.
- (48) Ioannou GN, Green P, Kerr KF, et al. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol*. 2019;71:523-33.
- (49) Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60:110-7.
- (50) 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;59:2188-95.
- (51) Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63:827-38.
- (52) Allen AM, Hicks SB, Mara KC, et al. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019;71:1229-36.
- (53) Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis*. 2019;39:86-95.
- (54) Lu FB, Zheng KI, Rios RS, et al. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:2041-50.
- (55) Feldman A, Eder SK, Felder TK, et al. Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112:102-10.
- (56) Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, et al. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism*. 2013;62:352-60.
- (57) Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol*. 2011;54:1244-9.
- (58) Dela Cruz AC, Bugianesi E, George J, et al. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146:S-909.
- (59) Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun*. 2018;2:48-57.
- (60) CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza delle Cure. Manuale metodologico per la Produzione di Linee Guida di Pratica Clinica. Roma: ISS - Istituto Superiore di Sanità - Available at: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf; 2020.
- (61) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:395-400.
- (62) Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst*. 2018;16:45.
- (63) GRADE. GRADEpro Guideline Development Tool [program] Hamilton, ON, Canada: McMaster University; 2020.
- (64) Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36.
- (65) Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.

- (66) Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- (67) Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54 e1-9; quiz e39-40.
- (68) Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1264-81 e4.
- (69) Verhaegh P, Bavalia R, Winkens B, et al. Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:837-61.
- (70) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94:2467-74.
- (71) Bedossa P, FLIP 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;60:565-75.
- (72) Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, et al. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology*. 2005;42:650-6.
- (73) Sookoian S, Castano G, Burgueno AL, et al. A diagnostic model to differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis based on the likelihood ratio form of Bayes theorem. *Clin Biochem*. 2009;42:624-9.
- (74) Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2008;47:1916-23.
- (75) Tarantino G, Conca P, Coppola A, et al. Serum concentrations of the tissue polypeptide specific antigen in patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:48-53.
- (76) Pirvulescu I, Gheorghe L, Csiki I, et al. Noninvasive clinical model for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in overweight and morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2012;107:772-9.
- (77) Morita S, Neto Dde S, Morita FH, et al. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Risk Factors in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2015;25:2335-43.
- (78) Chan WK, Sthaneshwar P, Nik Mustapha NR, et al. Limited utility of plasma M30 in discriminating non-alcoholic steatohepatitis from steatosis--a comparison with routine biochemical markers. *PLoS One*. 2014;9:e105903.
- (79) Verdam FJ, Dallinga JW, Driessen A, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a non-invasive diagnosis by analysis of exhaled breath. *J Hepatol*. 2013;58:543-8.
- (80) Kim YS, Jung ES, Hur W, et al. Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19:120-30.
- (81) Kamada Y, Akita M, Takeda Y, et al. Serum Fucosylated Haptoglobin as a Novel Diagnostic Biomarker for Predicting Hepatocyte Ballooning and Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLoS One*. 2013;8:e66328.
- (82) Yang M, Xu D, Liu Y, et al. Combined Serum Biomarkers in Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *PLoS One*. 2015;10:e0131664.
- (83) Aida Y, Abe H, Tomita Y, et al. Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:4191-8.
- (84) Cusi K, Chang Z, Harrison S, 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;60:167-74.
- (85) Pimentel CF, Jiang ZG, Otsubo T, et al. Poor Inter-test Reliability Between CK18 Kits as a Biomarker of NASH. *Dig Dis Sci*. 2016;61:905-12.
- (86) Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, et al. Correlation between serum cytokeratin-18 and the progression or regression of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2015;14:837-44.
- (87) Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, et al. Serum apoptotic caspase activity in chronic hepatitis C and nonalcoholic Fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e87-95.

- (88) Younossi ZM, Page S, Rafiq N, et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes Surg.* 2011;21:431-9.
- (89) Joka D, Wahl K, Moeller S, et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2012;55:455-64.
- (90) Shen J, Chan HL, Wong GL, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol.* 2012;56:1363-70.
- (91) Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:837-44.
- (92) Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology.* 2009;50:1072-8.
- (93) Grigorescu M, Crisan D, Radu C, et al. A novel pathophysiological-based panel of biomarkers for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. *J Physiol Pharmacol.* 2012;63:347-53.
- (94) Blomme B, Francque S, Trepo E, et al. N-glycan based biomarker distinguishing non-alcoholic steatohepatitis from steatosis independently of fibrosis. *Dig Liver Dis.* 2012;44:315-22.
- (95) Chen C, Schmilovitz-Weiss H, Liu XE, et al. Serum protein N-glycans profiling for the discovery of potential biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *J Proteome Res.* 2009;8:463-70.
- (96) Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2017;152:598-607 e2.
- (97) Kumar M, Rastogi A, Singh T, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1194-201.
- (98) Lee HW, Park SY, Kim SU, et al. Discrimination of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Transient Elastography in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One.* 2016;11:e0157358.
- (99) Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1470-6.
- (100) Chan WK, Nik Mustapha NR, Wong GL, et al. Controlled attenuation parameter using the FibroScan(R) XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:76-85.
- (101) Karlas T, Petroff D, Garnov N, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PLoS One.* 2014;9:e91987.
- (102) de Ledinghen V, Wong GL, Vergniol J, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:848-55.
- (103) Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol.* 2012;81:e325-31.
- (104) Petta S, Wong VW, Camma C, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology.* 2017;65:1145-55.
- (105) Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018;68:305-15.
- (106) Wong VW, Adams LA, de Ledinghen V, et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2018;15:461-78.
- (107) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-54.
- (108) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.

- (109) Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53:726-36.
- (110) Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57:1441-7.
- (111) Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1486-501.
- (112) Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepato Res*. 2016;46:862-70.
- (113) McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112:740-51.
- (114) Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, et al. Impact of obesity and alanine aminotransferase levels on the diagnostic accuracy for advanced liver fibrosis of noninvasive tools in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2019;d114:916-28.
- (115) Joo SK, Kim W, Kim D, et al. Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2018;38:331-41.
- (116) Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, et al. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2018;38:1793-802.
- (117) Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;43:290-7.
- (118) Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouiri N, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: Baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology*. 2019;70:1521-30.
- (119) Guillaume M, Moal V, Delabaudiere C, et al. Direct comparison of the specialised blood fibrosis tests FibroMeter(V2G) and Enhanced Liver Fibrosis score in patients with non-alcoholic fatty liver disease from tertiary care centres. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:1214-22.
- (120) Wong VW, Irlles M, Wong GL, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2019.
- (121) Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013;57:1182-91.
- (122) Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1717-30.
- (123) Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;62:1101-10.
- (124) Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Impact of controlled attenuation parameter on detecting fibrosis using liver stiffness measurement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:989-1000.
- (125) Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:630-7 e8.
- (126) Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63:1817-27.
- (127) Petta S, Wong VW, Camma C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:617-27.
- (128) Petta S, Vanni E, Bugianesi E, 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;35:1566-73.

- (129) Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;66:1158-65.
- (130) Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71:371-8.
- (131) Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, et al. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2016;36:572-9.
- (132) Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;65:570-8.
- (133) Shoji H, Yoshio S, Mano Y, et al. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016;6:28814.
- (134) Aida Y, Abe H, Tomita Y, et al. Serum immunoreactive collagen IV detected by monoclonal antibodies as a marker of severe fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015;24:61-8.
- (135) Sebastiani G, Castera L, Halfon P, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1202-16.
- (136) Adams LA, George J, Bugianesi E, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:1536-43.
- (137) Cales P, Laine F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol.* 2009;50:165-73.
- (138) Nasr P, Hilliges A, Thorelius L, et al. Contrast-enhanced ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1126-32.
- (139) Cui J, Ang B, Haufe W, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1271-80.
- (140) Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, et al. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol.* 2013;48:1051-60.
- (141) Perez-Gutierrez OZ, Hernandez-Rocha C, Candia-Balboa RA, et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol.* 2013;12:416-24.
- (142) Demir M, Lang S, Nierhoff D, et al. Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:719-26.
- (143) Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, et al. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology.* 2013;268:411-9.
- (144) Lee TH, Han SH, Yang JD, et al. Prediction of Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Enhanced Model of BARD Score. *Gut Liver.* 2013;7:323-8.
- (145) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC gastroenterology.* 2012;12:2.
- (146) Xun YH, Fan JG, Zang GQ, et al. Suboptimal performance of simple noninvasive tests for advanced fibrosis in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis.* 2012;13:588-95.
- (147) Cichoż-Lach H, Celinski K, Prozorow-Król B, et al. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit.* 2012;18:CR735-40.
- (148) Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011;54:160-3.

- (149) McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59:1265-9.
- (150) Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. *Hepatol Int*. 2015;9:594-602.
- (151) Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107:1862-71.
- (152) Naveau S, Lamouri K, Pourcher G, et al. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg*. 2014;24:1693-701.
- (153) Mahadeva S, Mahfudz AS, Vijayanathan A, et al. Performance of transient elastography (TE) and factors associated with discordance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis*. 2013;14:604-10.
- (154) Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci*. 2013;58:265-74.
- (155) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150:626-37 e7.
- (156) Petta S, Di Marco V, Camma C, et al. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1350-60.
- (157) Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:454-62.
- (158) Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology*. 2014;60:1920-8.
- (159) Cui J, Heba E, Hernandez C, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology*. 2016;63:453-61.
- (160) Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalachchi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1877-85 e5.
- (161) Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145:782-9 e4.
- (162) Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Accuracy of noninvasive scoring systems in assessing risk of death and liver-related endpoints in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1148-56 e4.
- (163) Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, et al. Prognostic value of non-invasive fibrosis and steatosis tools, hepatic venous pressure gradient (HVPG) and histology in nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2015;10:e0128774.
- (164) Onnerhag K, Hartman H, Nilsson PM, et al. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:328-34.
- (165) Munteanu M, Pais R, Peta V, et al. Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:1117-27.
- (166) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107:253-61.
- (167) Shili-Masmoudi S, Wong GL, Hiriart JB, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;40:581-9.
- (168) *Petta S, Sebastiani G, Viganò M, et al. Monitoring occurrence of liver-related events and survival by transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease and compensated advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.

- (169) Hagstrom H, Talback M, Andreasson A, et al. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73:1023-9.
- (170) Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68:268-79.
- (171) Hyysalo J, Mannisto VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol.* 2014;60:839-46.
- (172) Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology.* 2016;150:1219-30 e6.
- (173) Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1096-106.
- (174) Valenti LV, Baselli GA. Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a 2018 Update. *Curr Pharm Des.* 2019.
- (175) Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, et al. Association between PNPLA3 rs738409 C>G variant and liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:935-44 e3.
- (176) Liu YL, Patman GL, Leathart JB, 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.* 2013;61:75-81.
- (177) Anstee QM, Liu YL, Day CP, et al. Reply to: HCC and liver disease risk in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. *J Hepatol.* 2015;62:982-3.
- (178) Pelusi S, Baselli G, Pietrelli A, et al. Rare pathogenic variants predispose to hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2019;9:3682.
- (179) Pillai S, Duvvuru S, Bhatnagar P, et al. The PNPLA3 I148M variant is associated with transaminase elevations in type 2 diabetes patients treated with basal insulin peglispro. *Pharmacogenomics J.* 2018;18:487-93.
- (180) Liu WY, Zheng KI, Pan XY, et al. Effect of PNPLA3 polymorphism on diagnostic performance of various noninvasive markers for diagnosing and staging nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:1057-64.
- (181) Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37:917-23.
- (182) Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, et al. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol.* 2014;60:325-30.
- (183) Zimmermann E, Gamborg M, Holst C, et al. Body mass index in school-aged children and the risk of routinely diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in adulthood: a prospective study based on the Copenhagen School Health Records Register. *BMJ open.* 2015;5:e006998.
- (184) Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R, et al. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. *J Hepatol.* 2016;65:363-8.
- (185) Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology.* 2005;41:64-71.
- (186) Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol.* 2015;62:182-9.
- (187) Tsuneto A, Hida A, Sera N, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2010;33:638-43.
- (188) Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol.* 2012;56:1145-51.
- (189) Moscatiello S, Di Luzio R, Bugianesi E, et al. Cognitive-behavioral treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a propensity score-adjusted observational study. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:763-70.
- (190) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:121-9.

- (191) Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, et al. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology*. 2008;47:746-54.
- (192) Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*. 2016;63:2032-43.
- (193) Mazzotti A, Caletti MT, Brodosi L, et al. An internet-based approach for lifestyle changes in patients with NAFLD: Two-year effects on weight loss and surrogate markers. *J Hepatol*. 2018;69:1155-63.
- (194) Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67:829-46.
- (195) Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, et al. Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:332-44.
- (196) Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367-78 e5; quiz e14-5.
- (197) Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
- (198) Wong VW, Chan RS, Wong GL, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2013;59:536-42.
- (199) Neuschwander-Tetri BA. Lifestyle modification as the primary treatment of NASH. *Clin Liver Dis*. 2009;13:649-65.
- (200) Marchesini G, Mazzella N, Forlani G. Weight loss for a healthy liver. *Gastroenterology*. 2015;149:274-8.
- (201) *Petroni ML, Brodosi L, Barbanti FL, et al. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease – A 2015-19 update *Curr Pharma Des*. 2020.
- (202) Vilar-Gomez E, Athinarayanan SJ, Adams RN, et al. Post hoc analyses of surrogate markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes in a digitally supported continuous care intervention: an open-label, non-randomised controlled study. *BMJ open*. 2019;9:e023597.
- (203) Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69:1349-56.
- (204) Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33:678-83.
- (205) Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59:138-43.
- (206) Gepner Y, Shelef I, Komy O, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. 2019;71:379-88.
- (207) Abid A, Taha O, Nseir W, et al. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2009;51:918-24.
- (208) Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology*. 2008;48:1791-8.
- (209) Ryu S, Chang Y, Jung HS, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;63:1229-37.
- (210) St George A, Bauman A, Johnston A, et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;50:68-76.
- (211) Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66:142-52.
- (212) Keating SE, George J, Johnson NA. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:1247-50.

- (213) Sookoian S, Castano GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut*. 2014;63:530-2.
- (214) Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol*. 2012;57:384-91.
- (215) Chang Y, Cho YK, Kim Y, et al. Nonheavy Drinking and Worsening of Noninvasive Fibrosis Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *Hepatology*. 2019;69:64-75.
- (216) Chang Y, Ryu S, Kim Y, et al. Low Levels of Alcohol Consumption, Obesity, and Development of Fatty Liver With and Without Evidence of Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;71:861-73.
- (217) Ajmera V, Belt P, Wilson LA, et al. Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Modest Alcohol Use Is Associated With Less Improvement in Histologic Steatosis and Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1511-20 e5.
- (218) Xu L, Xie J, Chen S, et al. Light-to-Moderate Alcohol Consumption Is Associated With Increased Risk of Type 2 Diabetes in Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nine-Year Cohort Study. *The American journal of gastroenterology*. 2020;115:876-84.
- (219) VanWagner LB, Ning H, Allen NB, et al. Alcohol Use and Cardiovascular Disease Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;153:1260-72 e3.
- (220) Aberg F, Puukka P, Salomaa V, et al. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology*. 2020;71:835-48.
- (221) Hajifathalian K, Torabi Sagvand B, McCullough AJ. Effect of Alcohol Consumption on Survival in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A National Prospective Cohort Study. *Hepatology*. 2019;70:511-21.
- (222) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972-8.
- (223) The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25:2165-71.
- (224) Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-54.
- (225) Burza MA, Romeo S, Kotronen A, et al. Long-term effect of bariatric surgery on liver enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One*. 2013;8:e60495.
- (226) Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311:2297-304.
- (227) Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-88; quiz e15-6.
- (228) Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159:1290-301 e5.
- (229) Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307:56-65.
- (230) Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1577-85.
- (231) Sjolholm K, Pajunen P, Jacobson P, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015;58:1448-53.
- (232) Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, et al. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2017;65:1156-64.
- (233) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57.
- (234) Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, et al. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol*. 2019;71:823-33.

- (235) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-307.
- (236) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1176-84.
- (237) Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, 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.
- (238) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-85.
- (239) Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, et al. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology*. 2011;54:1631-9.
- (240) Sharma BC, Kumar A, Garg V, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy of pentoxifylline and pioglitazone on metabolic factors and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2:333-7.
- (241) Razavizade M, Jamali R, Arj A, et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. *Hepat Mon*. 2013;13:e9270.
- (242) Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:305-15.
- (243) Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Pioglitazone for advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence, new challenges. *Hepatology*. 2017;65:1058-61.
- (244) Yen FS, Yang YC, Hwu CM, et al. Liver-related long-term outcomes of thiazolidinedione use in persons with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2020;40:1089-97.
- (245) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- (246) Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-31.
- (247) Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA*. 2015;314:265-77.
- (248) Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58:2238-46.
- (249) Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7:e013927.
- (250) Mahady SE, Wong G, Craig JC, et al. Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: a cost utility analysis. *Hepatology*. 2012;56:2172-9.
- (251) Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:134-43.
- (252) Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31:923-30.
- (253) Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3924-34.
- (254) Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019;42:1481-8.
- (255) Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology*. 2018;71:495-509.

- (256) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297:842-57.
- (257) Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c5702.
- (258) Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549-56.
- (259) Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1537-43.
- (260) Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39:770-8.
- (261) Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:472-9.
- (262) Ratzu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54:1011-9.
- (263) Younossi ZM, Ratzu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:2184-96.
- (264) Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956-65.
- (265) Intercept Pharmaceuticals. Update on Intercept's NDA Submission to the FDA. *Globe Newswire*. <https://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/intercept-receives-complete-response-letter-fda-obeticholic-acid2020>.
- (266) Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:200-8.
- (267) Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:18-23.
- (268) Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1107-15.
- (269) Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100:1082-90.
- (270) Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:853-60.
- (271) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, 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;305:1659-68.
- (272) Rana H, Yadav SS, Reddy HD, et al. Comparative effect of insulin sensitizers and statin on metabolic profile and ultrasonographical score in non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:OC19-23.
- (273) Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2347-53.
- (274) Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65:369-76.
- (275) Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1578-85.

- (276) Deng XL, Ma R, Zhu HX, et al. Short article: A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:297-301.
- (277) Yan J, Yao B, Kuang H, et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: The effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;69:2414-26.
- (278) American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S90-S102.
- (279) Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:234-42.
- (280) Shao N, Kuang HY, Hao M, et al. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:521-9.
- (281) Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:882-91.
- (282) Frossing S, Nylander M, Chabanova E, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:215-8.
- (283) Feng W, Gao C, Bi Y, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*. 2017;9:800-9.
- (284) Newsome P, Francque S, Harrison S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:193-203.
- (285) NOVO Nordisk. Semaglutide in NASH phase 2 trial successfully completed. Financial report for the period 1 January 2020 to 31 March 2020. https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/quarterly_financial_reports/2020/Financial%20report%20for%20Q1%202020.pdf2020.
- (286) Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776-85.
- (287) Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Diabetologia*. 2018;61:2155-63.
- (288) Ito D, Shimizu S, Inoue K, et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40:1364-72.
- (289) Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care*. 2018;41:1801-8.
- (290) Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61:1923-34.
- (291) Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1020-31.
- (292) Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:812-21.
- (293) Leiter LA, Forst T, Polidori D, et al. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016;42:25-32.

- (294) Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67:1267-82.
- (295) Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:285-92.
- (296) Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:159-69.
- (297) Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:99.
- (298) Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113-24.
- (299) Haldar D, Kern B, Hodson J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019;71:313-22.
- (300) Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:394-402 e1.
- (301) Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, et al. International Liver Transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation*. 2019;103:45-56.
- (302) Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:696-703.
- (303) Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;156:477-91 e1.
- (304) An J, Shim JH, Kim SO, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. *Circulation*. 2014;130:1353-62.
- (305) Patel SS, Nabi E, Guzman L, et al. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transpl*. 2018;24:333-42.
- (306) Konerman MA, Fritze D, Weinberg RL, et al. Incidence of and risk assessment for adverse cardiovascular outcomes after liver transplantation: A systematic review. *Transplantation*. 2017;101:1645-57.
- (307) Yotti R, Ripoll C, Bermejo J, et al. Cardiac function, a key component in evaluation for liver transplant. *Liver Transpl*. 2018;24:7-8.
- (308) Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation*. 1995;59:859-64.
- (309) Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, et al. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1996;2:426-30.
- (310) Hayes SW, De Lorenzo A, Hachamovitch R, et al. Prognostic implications of combined prone and supine acquisitions in patients with equivocal or abnormal supine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2003;44:1633-40.
- (311) Senzolo M, Bassanello M, Graziotto A, et al. Microvascular autonomic dysfunction may justify false-positive stress myocardial perfusion imaging in patients with liver cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:1916-7.
- (312) Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, et al. Management of recurrent and de novo NAFLD/NASH after liver transplantation. *Transplantation*. 2019;103:57-67.
- (313) Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2215-45.

- (314) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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.
- (315) Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002;35:105-9.
- (316) Ratziu V, Ghabril M, Romero-Gomez M, et al. Recommendations for management and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Transplantation*. 2019;103:28-38.
- (317) Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:686-94.
- (318) Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:897-901.
- (319) Lin MY, Tavakol MM, Sarin A, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:653-8.
- (320) Takata MC, Campos GM, Ciovica R, et al. Laparoscopic bariatric surgery improves candidacy in morbidly obese patients awaiting transplantation. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:159-64; discussion 64-5.
- (321) Dziodzio T, Biebl M, Ollinger R, et al. The role of bariatric surgery in abdominal organ transplantation-the next big challenge? *Obes Surg*. 2017;27:2696-706.
- (322) Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant*. 2013;13:363-8.
- (323) Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006;6:33.
- (324) Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1209-22.
- (325) Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082-90.
- (326) Ajmera V, Park CC, Caussy C, et al. Magnetic resonance imaging proton density fat fraction associates with progression of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2018;155:307-10 e2.
- (327) Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, et al. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:1114-22.
- (328) Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7392-402.
- (329) Gu J, Liu S, Du S, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29:3564-73.
- (330) Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. *J Hepatol*. 2018;68:296-304.
- (331) Pu K, Wang Y, Bai S, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2019;19:51.
- (332) Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:185-98.
- (333) Caussy C, Alquraish MH, Nguyen P, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018;67:1348-59.

- (334) Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, et al. Can the same controlled attenuation parameter cut-offs be used for M and XL probes for diagnosing hepatic steatosis? *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1787-94.
- (335) Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66:1022-30.
- (336) Wilson JMG, Jungner G. *Principles and Practice of Screening for Disease*. Geneva: World Health Organization; 1968.
- (337) Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol*. 2013;59:859-71.
- (338) Kanwal F, Kramer J, Li L, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2020;71:808-19.
- (339) Usher-Smith JA, Sharp SJ, Griffin SJ. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening, and diagnosis. *BMJ*. 2016;353:i3139.
- (340) Harris R, Harman DJ, Card TR, et al. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:288-97.
- (341) Standing HC, Jarvis H, Orr J, et al. GPs' experiences and perceptions of early detection of liver disease: a qualitative study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68:e743-e9.
- (342) Srivastava A, Jong S, Gola A, et al. Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*. 2019;19:122.

APPENDICE 1

STRATEGIA DI RICERCA BIBLIOGRAFICA:

- identificazione dei bisogni informativi: evidenze scientifiche inerenti la patogenesi diagnosi e trattamento della steatosi non alcolica.
- pianificazione della strategia di ricerca: per ciascun argomento assegnato, i ricercatori hanno provveduto personalmente alla ricerca delle fonti bibliografiche, utilizzando supporti informatici o cartacei qualora necessario.
- scelta degli strumenti per il recupero dell'informazione: gli articoli identificati sono stati ottenuti dalla biblioteca telematica dell'Istituzione di appartenenza del ricercatore. Qualora non disponibile online, l'articolo è stato ricercato tra i volumi cartacei delle biblioteche istituzionali o è stata ottenuto mediante richiesta diretta all'autore della pubblicazione.
- individuazione delle fonti di informazione adeguate: sono stati inclusi solo gli articoli tratti da riviste indicizzate su motori di ricerca scientifici (PubMed, Embase, Cochrane).
- **Criteri di inclusione:** studi "peer reviewed", pubblicazioni accettate, studi umani, lavori originali, lingua inglese, disponibili in estenso, arruolanti >10 soggetti, riportanti outcome di interesse e dati primari, adeguata definizione dei casi, riportanti pazienti con steatosi "primaria", argomento pertinente il quesito di ricerca, trials clinici randomizzati, meta-analisi e review sistematiche, trial clinici non randomizzati.
- **Criteri di esclusione:** repertori non scientifici, articoli divulgativi, studi animali, revisioni della letteratura, lingua non inglese, case reports, solo abstract, editoriali, lettere, review non sistematiche, studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti steatosi secondaria (per esempio steatosi da farmaci, da nutrizione parenterale totale etc), argomento non pertinente il quesito di ricerca.
- **Range temporale: Gennaio 1970-Luglio 2021**
- Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state le seguenti:

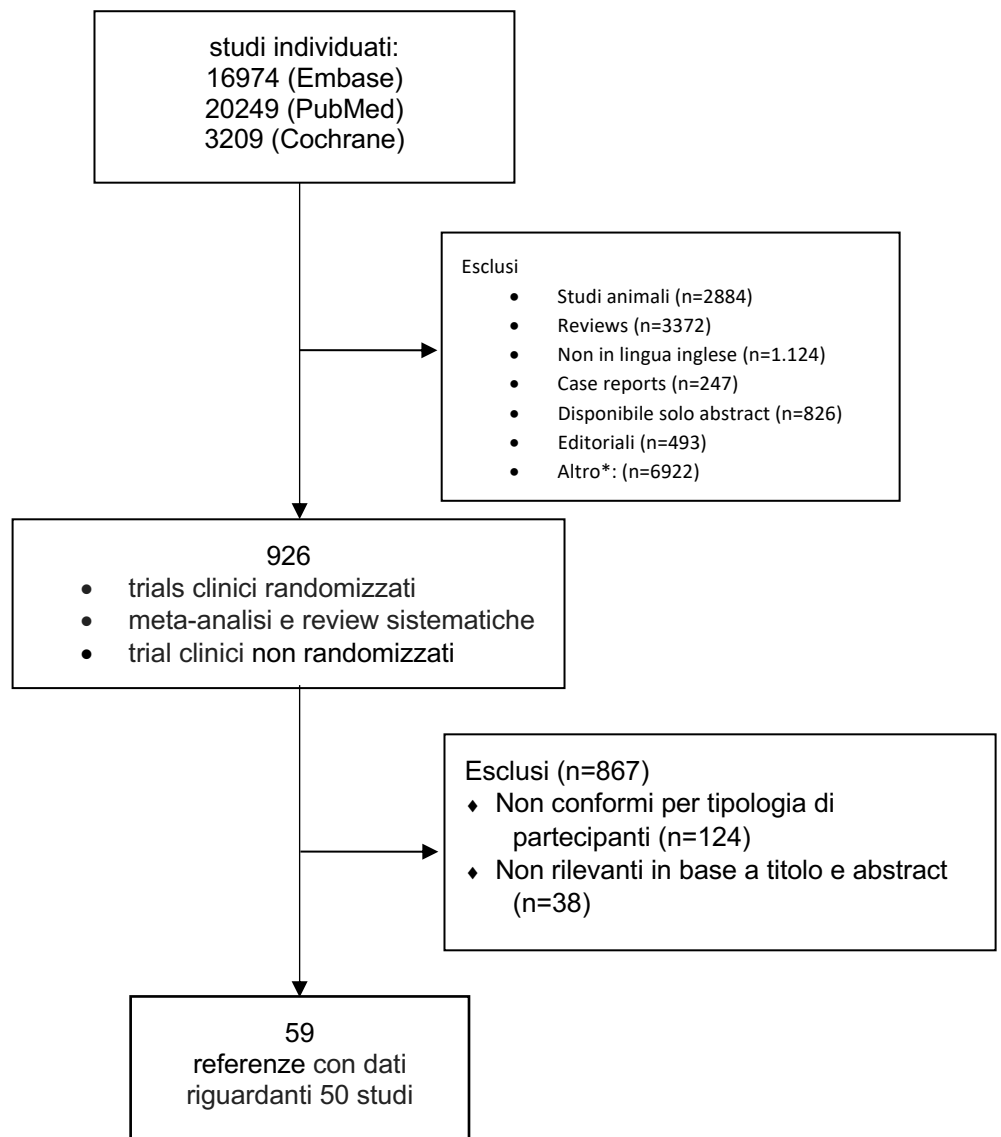
1) Argomento della ricerca: classificazione, diagnosi e prognosi della steatosi non alcolica

Parole chiave: liver steatosis, non-alcoholic fatty liver, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, classification, diagnosis, prognosis.

Stringa di ricerca BOOLEAN (Pubmed, Embase, Cochrane):

```
(( "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR non alcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract]
OR non-alcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract] OR nonalcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract]
OR nonalcoholic fatty liver*[Title/Abstract] OR non alcoholic steatohepatitis*[Title/Abstract])) AND
("Liver Diseases"[Mesh] )
```

Stringa di ricerca



[*]: Altro: studi animali, lettere, studi arruolanti meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di

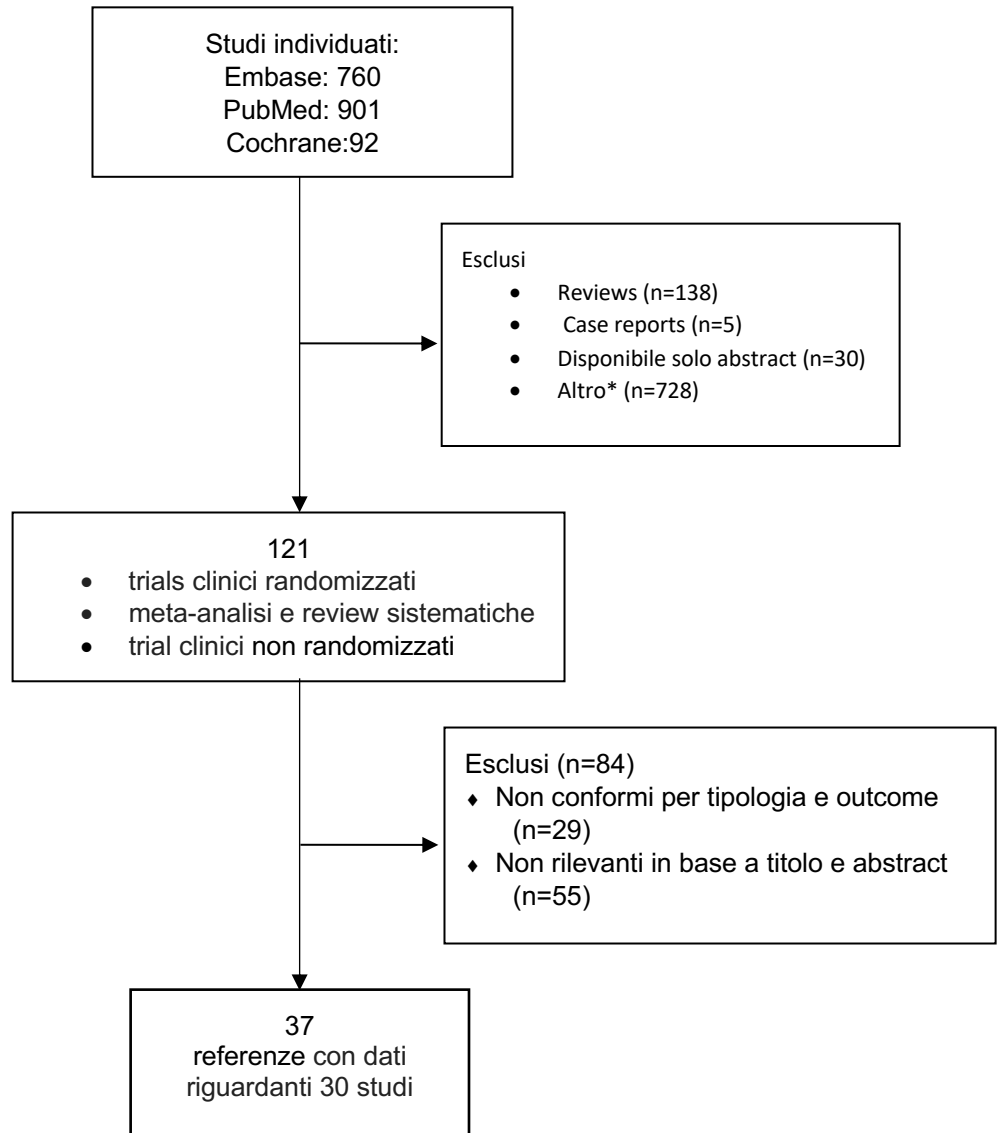
interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti steatosi secondaria (per esempio: steatosi da farmaci, da nutrizione parenterale totale etc.)]

2) Argomento della ricerca: diagnosi non invasiva della NAFLD

Parole chiave: non- alcoholic fatty liver disease, non invasive diagnosis, liver disease:

Stringa di ricerca BOOLEAN (PubMed, Embase, Cochrane):

```
(( "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR non alcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract] OR non-alcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract] OR nonalcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract] OR nonalcoholic fatty liver*[Title/Abstract] OR non alcoholic steatohepatitis*[Title/Abstract])) AND (("Liver Cirrhosis"[Mesh] OR liver fibrosis*[Title/Abstract] OR hepatic fibrosis*[Title/Abstract] OR cirrhosis*[Title/Abstract] OR cirrhoses*[Title/Abstract] )) AND ((16 APRI*[Title/Abstract] OR aspartate aminotransferase to platelets ratio index*[Title/Abstract]) OR (FIB-4*[Title/Abstract] OR fibrosis-4 index*[Title/Abstract]) OR (NAFLD fibrosis score*[Title/Abstract] OR NFS*[Title/Abstract]) OR (BARD score*[Title/Abstract]) OR ("Elasticity Imaging Techniques"[Mesh] OR Elasticity Imaging Techniques[Title/Abstract]) OR (elastography*[Title/Abstract] OR elastograph*[Title/Abstract]) OR (FibroScan*[Title/Abstract] OR transient elastography*[Title/Abstract]) OR (shear wave elastography*[Title/Abstract]) OR (magnetic resonance elastography*[Title/Abstract] OR (38 MRE[Title/Abstract]))
```

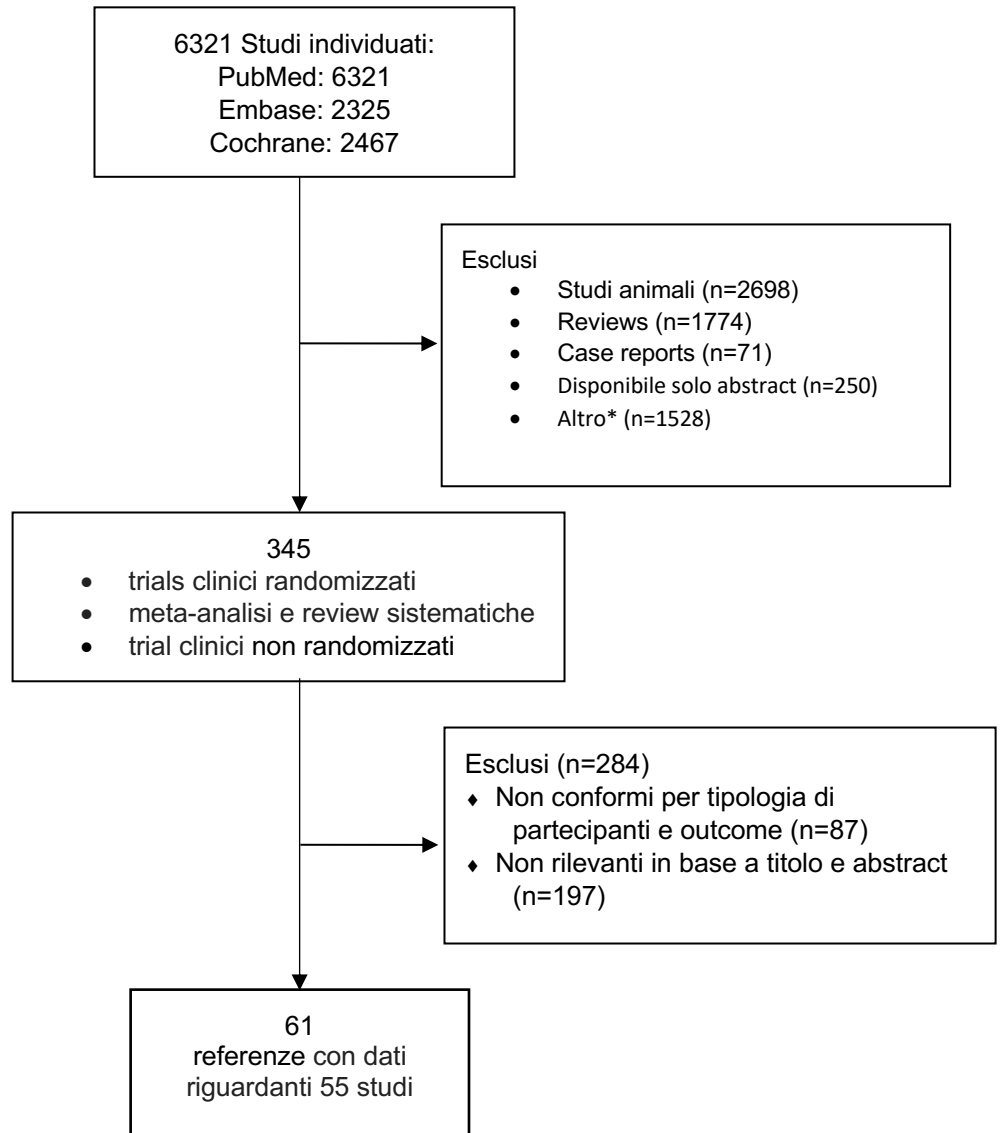


[*: Altro: studi animali, lettere, studi arruolanti meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti steatosi secondaria (per esempio: steatosi da farmaci, da nutrizione parenterale totale etc.), articoli non in lingua inglese].

3) Argomento della ricerca: terapia della NAFLD

Parole chiave: Non alcoholic fatty liver disease, therapy, liver disease

Stringa di ricerca(Embase, Cochrane, PubMed): (("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR non alcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract] OR non-alcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract] OR nonalcoholic fatty liver disease*[Title/Abstract] OR nonalcoholic fatty liver*[Title/Abstract] OR non alcoholic steatohepatitis*[Title/Abstract])) AND (("Therapy"[MeSH] OR "Pharmacological therapy"[MeSH] OR Drug*[Title/Abstract] OR Therap*[Title/Abstract]) OR (exercise[Title/Abstract] OR resistance training[Title/Abstract] OR aerobic training[Title/Abstract] OR aerobic exercise[Title/Abstract] OR circuit training[Title/Abstract] OR walk test[Title/Abstract] OR endurance training[Title/Abstract] OR strength training[Title/Abstract] OR weight training[Title/Abstract]))



[*: Altro: studi animali, lettere, studi arruolanti meno di 10 soggetti, articoli non riportanti outcomes di interesse o dati primari (editoriali, review non sistematiche), studi con inadeguata definizione dei casi o arruolanti steatosi secondaria (per esempio: steatosi da farmaci, da nutrizione parenterale totale etc.), articoli non in lingua inglese]

La valutazione della qualità metodologica è stata effettuata secondo criteri grade. (GRADEpro GDT [Computer program]. Version accessed 27 July 202. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2015. Available at gradepr.org), includendo la valutazione della qualità della certezza.

Appendice 2 – tabelle delle evidenze - Metodo GRADE

Metodologia:

Per gli studi di accuratezza diagnostica abbiamo applicato i giudizi GRADE per i domini GRADE come segue:

Rischio di distorsione (Risk of Bias): abbiamo usato QUADAS-2 per valutare il rischio di bias.

Mancanza di riproducibilità dei risultati (Inconsistency): abbiamo valutato la presenza di eterogeneità e le potenziali fonti di eterogeneità. È stato applicato un declassamento (downgrade) in caso di eterogeneità nelle stime di accuratezza non spiegabile da potenziali fattori prespecificati.

Mancanza di generalizzabilità (Indirectness): abbiamo utilizzato i quesiti specifici di QUADAS-2 per valutare l'applicabilità dei risultati, valutando in particolare importanti differenze tra le popolazioni studiate (ad esempio, lo spettro della malattia), il setting e il test indice. La prevalenza del target disease è stata considerata un indicatore di eventuale mancanza di generalizzabilità.

Imprecisione (Imprecision): abbiamo utilizzato gli intervalli di confidenza delle stime di sensibilità e specificità e l'eterogeneità dei risultati non spiegata.

Publication bias: non abbiamo valutato il bias di pubblicazione a causa della mancanza di metodi convalidati per la revisione di accuratezza dei test diagnostici.

Abbiamo valutato la certezza delle prove come raccomandato utilizzando l'approccio GRADE (Schünemann 2008; Balslem 2011; Schünemann 2016; GRADEpro GDT). Abbiamo valutato la certezza delle prove come alta (se non declassata), moderata (quando declassata di un livello), bassa (quando declassata di due livelli) o molto bassa (quando declassata di più di due livelli) in base a cinque domini: rischio di bias, indirettezza, incoerenza, imprecisione e bias di pubblicazione. Per ogni risultato, la certezza dell'evidenza è iniziata come alta quando c'erano studi osservazionali di alta qualità (studi trasversali o di coorte) che arruolavano partecipanti con incertezza diagnostica. Se abbiamo trovato un motivo per il declassamento, abbiamo utilizzato il nostro giudizio per classificare il motivo come grave (declassato di un livello) o molto grave (declassato di due livelli; (Schünemann 2020a; Schünemann 2020b)).

4 autori (AC, GM, SP, MM) hanno discusso i giudizi e applicato GRADE

•

Per gli **studi di intervento:**

Abbiamo utilizzato l'approccio e il software GRADE per valutare la qualità delle evidenze (GRADEpro GDT). GRADE considera i seguenti criteri: studiare il rischio di distorsione (qualità metodologica); incoerenza dei risultati (eterogeneità inspiegabile/non generalizzabilità dell'evidenza (popolazione, intervento, comparatore o risultato); imprecisione dei risultati (IC ampi); e bias di pubblicazione (assimmetria del funnel plot in caso di almeno 10 studi). Definiremo i livelli di certezza come "alto", "moderato", "basso" o "molto basso" come segue.

• Elevata certezza: siamo molto fiduciosi che il vero effetto si trovi prossimo a quello della stima dell'effetto.

• Moderata certezza: siamo moderatamente fiduciosi nell'effetto

stima: è probabile che l'effetto reale sia vicino alla stima dell'effetto, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso.

• Bassa certezza: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto.

• Certezza molto bassa: abbiamo poca fiducia nella stima dell'effetto: è probabile che il vero effetto sia sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto.

Riferimenti:

- Penny F Whiting, Anne W S Rutjes, Marie E Westwood, Susan Mallett, Jonathan J Deeks, Johannes B Reitsma, Mariska M G Leeflang, Jonathan A C Sterne, Patrick M M Bossuyt, QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.

- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008 May 17;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ.* 2008 May 24;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. Schünemann, A Holger J [corrected to Schünemann, Holger J]. PMID: 18483053; PMCID: PMC2386626.

- Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208779.

- Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, Scholten R, Langendam M, Leeflang MM, Akl EA, Singh JA, Meerpohl J, Hultcrantz M, Bossuyt P, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol.* 2016 Aug;76:89-98. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26931285.

- Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang M, Murad MH, Bossuyt P, Glasziou P, Jaeschke R, Lange S, Meerpohl J, Langendam M, Hultcrantz M, Vist GE, Akl EA, Helfand M, Santesso N, Hoof L, Scholten R, Rosen M, Rutjes A, Crowther M, Muti P, Raatz H, Ansari MT, Williams J, Kunz R, Harris J, Rodriguez IA, Kohli M, Guyatt GH; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol.* 2020 Jun;122:129-141. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.020. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32060007.

- Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang M, Murad MH, Bossuyt P, Glasziou P, Jaeschke R, Lange S, Meerpohl J, Langendam M, Hultcrantz M, Vist GE, Akl EA, Helfand M, Santesso N, Hoof L, Scholten R, Rosen M, Rutjes A, Crowther M, Muti P, Raatz H, Ansari MT, Williams J, Kunz R, Harris J, Rodriguez IA, Kohli M, Guyatt GH; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2020 Jun;122:142-152. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.021. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32058069.

PICO 1 - Nei pazienti adulti con NAFLD, i punteggi non invasivi, i marker sierici, l'elastometria epatica e i metodi di *imaging* dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di NASH??

1) **Comparazione:** Dovrebbe [ALT (cut-off: ULN)] essere utilizzato per diagnosticare [NASH] in [pazienti con diagnosi di NAFLD]?

Sensibilità	0.64 (95% CI: 0.44 a 0.81)	Prevalenza			15%	20%	30%				
Specificità	0.74 (95% CI: 0.60 a 0.87)										

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 15%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 30%		
Veri positivi (pazienti con [NASH])	8 studi 447 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	95 (66 a 122)	127 (88 a 162)	191 (132 a 243)	⊕○○○ MOLTO BASSA 1,2,3,4,5,6,7,8	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [NASH])								55 (28 a 84)	73 (38 a 112)	109 (57 a 168)		
Veri negativi (pazienti senza [NASH])	8 studi 556 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	632 (507 a 738)	595 (478 a 694)	521 (418 a 608)		⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [NASH])								218 (112 a 343)	205 (106 a 322)	179 (92 a 282)		

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)

b. according to QUADAS 2 for applicability [abbassato di un livello](#)

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile

al <https://gradepr.org/cite/gradepr.org>

Referenze

1. Kunde, S.S., Lazenby, A.J., Clements, R.H., Abrams, G.A.. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. 2005.

2. Sookoian, S., Castaño, G., Burgueño, A.L., Gianotti, T.F., Rosselli, M.S., Pirola, C.J.. A diagnostic model to differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis based on the likelihood ratio form of Bayes theorem. 2009.

3. Campos, G.M., Bambha, K., Vittinghoff, E., Rabl, C., Posselt, A.M., Ciovica, R., Tiwari, U., Ferrel, L., Pabst, M., Bass, N.M., Merriman, R.B.. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. 2008.
4. Tarantino, G., Conca, P., Coppola, A., Vecchione, R., Di Minno, G.. Serum concentrations of the tissue polypeptide specific antigen in patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis. 2007.
5. Pirvulescu, I., Gheorghe, L., Csiki, I., Becheanu, G., Dumbravă, M., Fica, S., Martin, S., Sarbu, A., Gheorghe, C., Diculescu, M., Copăescu, C.. Noninvasive clinical model for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in overweight and morbidly obese patients undergoing to bariatric surgery. 2012.
6. Morita, S., Neto, D.D.S., Morita, F.H.A., Morita, N.K., Lobo, S.M.A.. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Risk Factors in Patients Undergoing Bariatric Surgery. 2015.
7. Chan, W.-K., Sthaneshwar, P., Mustapha, N.R.N., Mahadeva, S.. Limited utility of plasma M30 in discriminating non-alcoholic steatohepatitis from steatosis - A comparison with routine biochemical markers. 2014.
8. Verdam, F.J., Dallinga, J.W., Driessen, A., Jonge, C.D., Moonen, E.J.C., Van Berkel, J.B.N., Luijk, J., Bouvy, N.D., Buurman, W.A., Rensen, S.S., Greve, J.W.M., Schooten, F.J.V.. Non-alcoholic steatohepatitis: A non-invasive diagnosis by analysis of exhaled breath. 2013.

2) Comparazione: Dovrebbe [CK18-M30 (Cut-off 180 U/L)] essere utilizzato per diagnosticare [NASH] in [pazienti con diagnosi di NAFLD]?

Sensibilità		0.68 (95% CI: 0.62 a 0.74)		Prevalenza			15%	20%	25%	
Specificità		0.74 (95% CI: 0.74 a 0.80)								

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 15%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 25%	
Veri positivi (pazienti con [NASH])	15 studi 1017 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio ^b	non importante	nessuno	103 (94 a 111)	137 (125 a 148)	171 (156 a 185)	⊕⊕○○ BASSA 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [NASH])								47 (39 a 56)	63 (52 a 75)	79 (65 a 94)	
Veri negativi (pazienti senza [NASH])	15 studi 839 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio ^b	non importante	nessuno	631 (631 a 677)	594 (594 a 638)	557 (557 a 598)	⊕⊕○○ BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [NASH])								219 (173 a 219)	206 (162 a 206)	193 (152 a 193)	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [NASH])								219 (173 a 219)	206 (162 a 206)	193 (152 a 193)	

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)

b. according to QUADAS 2 for applicability [abbassato di un livello](#)

References

1. Kim, Y.S., Jung, E.S., Hur, W., Bae, S.H., Choi, J.Y., Song, M.J., Kim, C.W., Jo, S.H., Lee, C.D., Lee, Y.S., Choi, S.W., Yang, J.M., Jang, J.W., Kim, S.G., Jung, S.W., Kim, H.K., Chae, H.B., Yoon, S.K.. Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease.. 2013.
2. Kamada, Y., Akita, M., Takeda, Y., Yamada, S., Fujii, H., Sawai, Y., Doi, Y., Asazawa, H., Nakayama, K., Mizutani, K., Fujii, H., Yakushijin, T., Miyazaki, M., Ezaki, H., Hiratsuma, N., Yoshida, Y., Kiso, S., Imai, Y., Kawada, N., Takehara, T., Miyoshi, E.. Serum Fucosylated Haptoglobin as a Novel Diagnostic Biomarker for Predicting Hepatocyte Ballooning and Nonalcoholic Steatohepatitis. 2013.
3. Yang, M., Xu, D., Liu, Y., Guo, X., Li, W., Guo, C., Zhang, H., Gao, Y., Mao, Y., Zhao, J.. Combined serum biomarkers in non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. 2015.
4. Aida, Y., Abe, H., Tomita, Y., Nagano, T., Seki, N., Sugita, T., Itagaki, M., Ishiguro, H., Sutoh, S., Aizawa, Y.. Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease. 2014.
5. Cusi, K., Chang, Z., Harrison, S., Lomonaco, R., Bril, F., Orsak, B., Ortiz-Lopez, C., Hecht, J., Feldstein, A.E., Webb, A., Loudon, C., Goros, M., Tio, F.. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2014.
6. Chan, W.-K., Sthaneshwar, P., Mustapha, N.R.N., Mahadeva, S.. Limited utility of plasma M30 in discriminating non-alcoholic steatohepatitis from steatosis - A comparison with routine biochemical markers. 2014.
7. Pimentel, C.F.M.G., Jiang, Z.G., Otsubo, T., Feldbrügge, L., Challies, T.L., Nasser, I., Robson, S., Afdhal, N., Lai, M.. Poor Inter-test Reliability Between CK18 Kits as a Biomarker of NASH. 2016.
8. Kawanaka, M., Nishino, K., Nakamura, J., Urata, N., Oka, T., Goto, D., Suehiro, M., Kawamoto, H., Yamada, G.. Correlation between serum cytokeratin-18 and the progression or regression of non-alcoholic fatty liver disease. 2015.
9. Papatheodoridis, G.V., Hadziyannis, E., Tsochatzis, E., Georgiou, A., Kafiri, G., Tiniakos, D.G., Margariti, K., Manolakopoulos, S., Manesis, E.K., Archimandritis, A.J.. Serum Apoptotic Caspase Activity in Chronic Hepatitis C and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2010.
10. Younossi, Z.M., Page, S., Rafiq, N., Biredinc, A., Stepanova, M., Hossain, N., Afendy, A., Younoszai, Z., Goodman, Z., Baranova, A.. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-Related fibrosis. 2011.
11. Joka, D., Wahl, K., Moeller, S., Schlue, J., Vaske, B., Bahr, M.J., Manns, M.P., Schulze-Osthoff, K., Bantel, H.. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. 2012.
12. Shen, J., Chan, H.L.-Y., Wong, G.L.-H., Choi, P.C.-L., Chan, A.W.-H., Chan, H.-Y., Chim, A.M.-L., Yeung, D.K.-W., Chan, F.K.-L., Woo, J., Yu, J., Chu, W.C.-W., Wong, V.W.-S.. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. 2012.
13. Yilmaz, Y., Dolar, E., Ulukaya, E., Akgoz, S., Keskin, M., Kiyici, M., Aker, S., Yilmaztepe, A., Gurel, S., Gulten, M., Nak, S.G.. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. 2007.
14. Feldstein, A.E., Wieckowska, A., Lopez, A.R., Liu, Y.-C., Zein, N.N., McCullough, A.J.. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. 2009.
15. Pirvulescu, I., Gheorghe, L., Csiki, I., Becheanu, G., Dumbravă, M., Fica, S., Martin, S., Sarbu, A., Gheorghe, C., Diculescu, M., Copăescu, C.. Noninvasive clinical model for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in overweight and morbidly obese patients undergoing to bariatric surgery. 2012.

3) Comparazione: Dovrebbe [CK18-M65 (Cut-off 500 U/L)] essere utilizzato per diagnosticare [NASH] in [pazienti con diagnosi di NAFLD]?

Comparazione: Dovrebbe [CK18-M65 (Cut-off 500 U/L)] essere utilizzato per diagnosticare [NASH] in [pazienti con diagnosi di NAFLD]?

Sensibilità	0.76 (95% CI: 0.63 a 0.88)			Prevalenza			15%	20%	25%
Specificità	0.74 (95% CI: 0.67 a 0.80)								

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 15%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 25%	
Veri positivi (pazienti con [NASH])	5 studi 198 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	114 (94 a 131)	152 (126 a 175)	191 (157 a 219)	⊕⊕○○ BASSA ^{1,2,3,4,5}
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [NASH])								36 (19 a 56)	48 (25 a 74)	59 (31 a 93)	
Veri negativi (pazienti senza [NASH])	5 studi 192 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	626 (569 a 680)	590 (535 a 640)	553 (502 a 600)	⊕⊕○○ BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [NASH])								224 (170 a 281)	210 (160 a 265)	197 (150 a 248)	

Spiegazioni

according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)

b. according to QUADAS 2 for applicability [abbassato di un livello](#)

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile

a <https://gradepro.org/cite/gradepro.org>

References

1. Shen, J., Chan, H.L.-Y., Wong, G.L.-H., Chan, A.W.-H., Choi, P.C.-L., Chan, H.-Y., Chim, A.M.-L., Yeung, D.K.-W., Yu, J., Chu, W.C.-W., Wong, V.W.-S.. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease using serum total cell death and apoptosis markers. 2012.
2. Joka, D., Wahl, K., Moeller, S., Schlue, J., Vaske, B., Bahr, M.J., Manns, M.P., Schulze-Osthoff, K., Bantel, H.. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. 2012.
3. Yilmaz, Y., Dolar, E., Ulukaya, E., Akgoz, S., Keskin, M., Kiyici, M., Aker, S., Yilmaztepe, A., Gurel, S., Gulten, M., Nak, S.G.. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. 2007.
4. Pirvulescu, I., Gheorghe, L., Csiki, I., Becheanu, G., Dumbravă, M., Fica, S., Martin, S., Sarbu, A., Gheorghe, C., Diculescu, M., Copăescu, C.. Noninvasive clinical model for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in overweight and morbidly obese patients undergoing to bariatric surgery. 2012.
5. Grigorescu, M., Crisan, D., Radu, C., Grigorescu, M.D., Sparchez, Z., Serban, A.. A novel pathophysiologicalbased panel of biomarkers for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. 2012.

4) Comparazione: Dovrebbe [GlycoNASH test] essere utilizzato per diagnosticare [NASH] in [pazienti con diagnosi di NAFLD]?

Sensibilità	0.44 a 0.81
Specificità	0.60 a 0.87

Prevalenza	15%	20%	25%
------------	-----	-----	-----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 15%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 25%	
Veri positivi (pazienti con [NASH])	2 studi 100 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^b	nessuno	66 a 122	88 a 162	110 a 203	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{1,2}
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [NASH])								28 a 84	38 a 112	47 a 140	
Veri negativi (pazienti senza [NASH])	2 studi 153 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^b	nessuno	507 a 738	478 a 694	448 a 651	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [NASH])								112 a 343	106 a 322	99 a 302	

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)

b. according to QUADAS 2 for applicability [abbassato di un livello](#)

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile [a href="https://gradepr.org/cite/gradepr.org">https://gradepr.org/cite/gradepr.org](https://gradepr.org/cite/gradepr.org)

References

- Blomme, B., Francque, S., Trépo, E., Libbrecht, L., Vanderschaeghe, D., Verrijken, A., Pattyn, P., Van Nieuwenhove, Y., Van De Putte, D., Geerts, A., Colle, I., Delanghe, J., Moreno, C., Van Gaal, L., Callewaert, N., Van Vlierberghe, H.. N-glycan based biomarker distinguishing non-alcoholic steatohepatitis from steatosis independently of fibrosis. 2012.
- Chen, C., Schmilovitz-Weiss, H., Liu, X.-E., Pappo, O., Halpern, M., Sulkes, J., Braun, M., Cohen, M., Barak, N., Tur-Kaspa, R., Vanhooren, V., Van Vlierberghe, H., Libert, C., Contreras, R., Ben-Ari, Z.. Serum protein N-glycans profiling for the discovery of potential biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. 2009.

5) **Comparazione:** Dovrebbe [Controlled Attenuation Parameter] essere utilizzato per diagnosticare [Steatosi \geq S1] in [Pazienti a rischio di NAFLD]?

Sensibilità		0.72 a 0.92						Prevalenza			5%	7.5%	10%
Specificità		0.73 a 1.00											
Esito	Ne degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE		
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 5%	probabilità pre-test di 7.5%	probabilità pre-test di 10%			
Veri positivi (pazienti con [Steatosi \geq S1])	5 studi 431 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	36 a 46	54 a 69	72 a 92	⊕⊕○○ BASSA ^{1,2,3,4,5}		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Steatosi \geq S1])								4 a 14	6 a 21	8 a 28			
Veri negativi (pazienti senza [Steatosi \geq S1])	5 studi 431 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	694 a 950	676 a 925	658 a 900	⊕⊕○○ BASSA		
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Steatosi \geq S1])								0 a 256	0 a 249	0 a 242			

Spiegazioni

Spiegazioni

a a. according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)

b. according to QUADAS 2 for applicability [abbassato di un livello](#)

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepr.org/cite/gradepr.org>

References

1. Park, C.C., Nguyen, P., Hernandez, C., Bettencourt, R., Ramirez, K., Fortney, L., Hooker, J., Sy, E., Savides, M.T., Alqiraish, M.H., Valasek, M.A., Rizo, E., Richards, L., Brenner, D., Sirlin, C.B., Loomba, R.. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2017.
2. Kumar, M., Rastogi, A., Singh, T., Behari, C., Gupta, E., Garg, H., Kumar, R., Bhatia, V., Sarin, S.K.. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: Does etiology affect performance?. 2013.

3. Lee, H.W., Park, S.Y., Kim, S.U., Jang, J.Y., Park, H., Kim, J.K., Lee, C.K., Chon, Y.E., Han, K.-H.. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2016.
4. Chan, W.-K., Nik Mustapha, N.R., Wong, G.L.-H., Wong, V.W.-S., Mahadeva, S.. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. 2017.
5. Chan, W.-K., Nik Mustapha, N.R., Mahadeva, S.. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. 2014

6) **Comparazione:** Dovrebbe [Controlled Attenuation Parameter] essere utilizzato per diagnosticare [Steatosi \geq S2] in [Pazienti a rischio di NAFLD]?

Sensibilità		0.63 a 0.89		Prevalenza			2.5%	3.5%	5%		
Specificità		0.69 a 0.91									
Esito	Ne degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 2.5%	probabilità pre-test di 3.5%	probabilità pre-test di 5%	
Veri positivi (pazienti con [Steatosi \geq S2])	8 studi 449 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	16 a 22	22 a 31	32 a 45	⊕⊕○○ BASSA 1,2,3,4,5,6,7,8
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Steatosi \geq S2])								3 a 9	4 a 13	5 a 18	
Veri negativi (pazienti senza [Steatosi \geq S2])	8 studi 117 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	671 a 890	664 a 881	654 a 867	⊕⊕○○ BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Steatosi \geq S2])								85 a 304	84 a 301	83 a 296	

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 **abbassato di un livello**

b. according to QUADAS 2 for applicability **abbassato di un livello**

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepr.org/cite/gradepr.org>

References

1. Park, C.C., Nguyen, P., Hernandez, C., Bettencourt, R., Ramirez, K., Fortney, L., Hooker, J., Sy, E., Savides, M.T., Alqiraish, M.H., Valasek, M.A., Rizo, E., Richards, L., Brenner, D., Sirlin, C.B., Loomba, R.. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2017.
2. Kumar, M., Rastogi, A., Singh, T., Behari, C., Gupta, E., Garg, H., Kumar, R., Bhatia, V., Sarin, S.K.. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: Does etiology affect performance?. 2013.
3. Karlas, T., Petroff, D., Garnov, N., Böhm, S., Tenckhoff, H., Wittekind, C., Wiese, M., Schiefke, I., Linder, N., Schaudinn, A., Busse, H., Kahn, T., Mössner, J., Berg, T., Tröltzsch, M., Keim, V., Wiegand, J.. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and ¹H-MR spectroscopy. 2014.
4. de Lédinghen, V., Wong, G.L.-H., Vergniol, J., Chan, H.L.-Y., Hiriart, J.-B., Chan, A.W.-H., Chermak, F., Choi, P.C.-L., Foucher, J., Chan, C.K.-M., Merrouche, W., Chim, A.M.-L., Le Bail, B., Wong, V.W.-S.. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
5. Lee, H.W., Park, S.Y., Kim, S.U., Jang, J.Y., Park, H., Kim, J.K., Lee, C.K., Chon, Y.E., Han, K.-H.. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2016.
6. Chan, W.-K., Nik Mustapha, N.R., Wong, G.L.-H., Wong, V.W.-S., Mahadeva, S.. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. 2017.
7. Chan, W.-K., Nik Mustapha, N.R., Mahadeva, S.. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. 2014.
8. Friedrich-Rust, M., Romen, D., Vermehren, J., Kriener, S., Sadet, D., Herrmann, E., Zeuzem, S., Bojunga, J.. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. 2012.

7) Comparazione: Dovrebbe [Controlled Attenuation Parameter] essere utilizzato per diagnosticare [Steatosi \geq S3] in [Pazienti a rischio di NAFLD]?

Sensibilità		0.64 a 0.93					Prevalenza			7.5%	10%	12.5%
Specificità		0.50 a 0.70										
Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 7.5%	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 12.5%		
Veri positivi (pazienti con [Steatosi \geq S3])	9 studi 449 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	48 a 70	64 a 93	80 a 116	⊕⊕○○ BASSA 1,2,3,4,5,6,7,8,9	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Steatosi \geq S3])								5 a 27	7 a 36	9 a 45		
Veri negativi (pazienti senza [Steatosi \geq S3])	9 studi 449 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	463 a 648	450 a 631	438 a 613	⊕⊕○○ BASSA	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Steatosi \geq S3])								277 a 462	269 a 450	262 a 437		

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile

su <https://gradepr.org/cite/gradepr.org>

References

1. Park, C.C., Nguyen, P., Hernandez, C., Bettencourt, R., Ramirez, K., Fortney, L., Hooker, J., Sy, E., Savides, M.T., Alquiraish, M.H., Valasek, M.A., Rizo, E., Richards, L., Brenner, D., Sirlin, C.B., Loomba, R.. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2017.
2. Petta, S., Wong, V.W.-S., Cammà, C., Hiriart, J.-B., Wong, G.L.-H., Marra, F., Vergniol, J., Chan, A.W.-H., Di Marco, V., Merrouche, W., Chan, H.L.-Y., Barbara, M., Le-Bail, B., Arena, U., Craxì, A., de Ledingham, V.. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. 2017.
3. Kumar, M., Rastogi, A., Singh, T., Behari, C., Gupta, E., Garg, H., Kumar, R., Bhatia, V., Sarin, S.K.. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: Does etiology affect performance?. 2013.
4. Karlas, T., Petroff, D., Garnov, N., Böhm, S., Tenckhoff, H., Wittekind, C., Wiese, M., Schiefke, I., Linder, N., Schaudinn, A., Busse, H., Kahn, T., Mössner, J., Berg, T., Tröltzsch, M., Keim, V., Wiegand, J.. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. 2014.

5. de Lédinghen, V., Wong, G.L.-H., Vergniol, J., Chan, H.L.-Y., Hiriart, J.-B., Chan, A.W.-H., Chermak, F., Choi, P.C.-L., Foucher, J., Chan, C.K.-M., Merrouche, W., Chim, A.M.-L., Le Bail, B., Wong, V.W.-S.. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
6. Lee, H.W., Park, S.Y., Kim, S.U., Jang, J.Y., Park, H., Kim, J.K., Lee, C.K., Chon, Y.E., Han, K.-H.. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2016.
7. Chan, W.-K., Nik Mustapha, N.R., Wong, G.L.-H., Wong, V.W.-S., Mahadeva, S.. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. 2017.
8. Chan, W.-K., Nik Mustapha, N.R., Mahadeva, S.. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. 2014.
9. Friedrich-Rust, M., Romen, D., Vermehren, J., Kriener, S., Sadet, D., Herrmann, E., Zeuzem, S., Bojunga, J.. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. 2012.

PICO 2 - Nei pazienti adulti con NAFLD, gli score non invasivi, i marker sierici, l'elastometria epatica e i metodi di imaging dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di fibrosi avanzata?

1) **Comparazione:** Dovrebbe [APRI (cutoff 0.452-0.5)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]?

Sensibilità		0.50 a 0.87		Prevalenza			1%	2%	3%			
Specificità		0.66 a 0.91										
Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%		
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi avanzata])	5 studi 540 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	5 a 9	10 a 17	15 a 26	⊕○○○ MOLTO BASSA ¹	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi avanzata])								1 a 5	3 a 10	4 a 15		
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi avanzata])	5 studi 540 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	653 a 901	647 a 892	640 a 883	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi avanzata])								89 a 337	88 a 333	87 a 330		

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)
- b. according to QUADAS 2 for applicability [abbassato di un livello](#)

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://grade.org/cite/grade.org>

References

1. Siddiqui, M. S., Patidar, K. R., Boyett, S., Luketic, V. A., Puri, P., Sanyal, A. J.. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
2. Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., Hiriart, J. B., Lannes, A., Le Bail, B., Michalak, S., Chermak, F., Bertrais, S., Foucher, J., Oberti, F., Charbonnier, M., Fouchard-Hubert, I., Rousselet, M. C., Calès, P., de Lédinghen, V.. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016.

3. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
- 4 Aida, Y., Abe, H., Tomita, Y., Nagano, T., Seki, N., Sugita, T., Itagaki, M., Ishiguro, H., Sutoh, S., Aizawa, Y.. Serum immunoreactive collagen IV detected by monoclonal antibodies as a marker of severe fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2015.
5. Sebastiani, G., Castera, L., Halfon, P., Pol, S., Mangia, A., Di Marco, V., Pirisi, M., Voiculescu, M., Bourliere, M., Alberti, A.. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. 2011.

2) Comparazione: Dovrebbe [APRI (cutoff 1.00)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]?

Sensibilità	0.69 (95% CI: 0.61 a 0.76)
Specificità	0.73 (95% CI: 0.59 a 0.86)

Prevalenza	1%	2%	3%
------------	----	----	----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi avanzata])	4 studi 970 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	7 (6 a 8)	14 (12 a 15)	21 (18 a 23)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi avanzata])								3 (2 a 4)	6 (5 a 8)	9 (7 a 12)	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi avanzata])	4 studi 970 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	720 (588 a 851)	712 (582 a 843)	705 (576 a 834)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi avanzata])								270 (139 a 402)	268 (137 a 398)	265 (136 a 394)	

Spiegazioni: according to QUADAS 2

- a. according to QUADAS 2
- b. according to QUADAS 2 for applicability **abbassato di un livello**

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://grade.org/cite/grade.org>

References

1. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.

2. Adams, L. A., George, J., Bugianesi, E., Rossi, E., De Boer, W. B., van der Poorten, D., Ching, H. L., Bultara, M., Jeffrey, G. P.. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. 2011.
3. Sebastiani, G., Castera, L., Halfon, P., Pol, S., Mangia, A., Di Marco, V., Pirisi, M., Voiculescu, M., Bourliere, M., Alberti, A.. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. 2011.
4. Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. 2009;.

3) Comparazione: Dovrebbe [APRI (cutoff 0.54-0.98)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]?

Sensibilità		0.61 a 0.76						Prevalenza			1%	2%	3%
Specificità		0.59 a 0.86											

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi avanzata])	7 studi 926 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	6 a 8	12 a 15	18 a 23	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi avanzata])								2 a 4	5 a 8	7 a 12	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi avanzata])	7 studi 926 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	584 a 851	578 a 843	572 a 834	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi avanzata])								139 a 406	137 a 402	136 a 398	

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 [abbassato di un livello](#)

b. according to QUADAS 2 for applicability [abbassato di un livello](#)

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile [a href="https://gradepro.org/cite/gradepro.org">https://gradepro.org/cite/gradepro.org](https://gradepro.org/cite/gradepro.org)

References

1. Siddiqui, M. S., Patidar, K. R., Boyett, S., Luketic, V. A., Puri, P., Sanyal, A. J.. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.

2. Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., Hiriart, J. B., Lannes, A., Le Bail, B., Michalak, S., Chermak, F., Bertrais, S., Foucher, J., Oberti, F., Charbonnier, M., Fouchard-Hubert, I., Rousselet, M. C., Calès, P., de Lédinghen, V.. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
3. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
- 4 Aida, Y., Abe, H., Tomita, Y., Nagano, T., Seki, N., Sugita, T., Itagaki, M., Ishiguro, H., Sutoh, S., Aizawa, Y.. Serum immunoreactive collagen IV detected by monoclonal antibodies as a marker of severe fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2015.
5. Sebastiani, G., Castera, L., Halfon, P., Pol, S., Mangia, A., Di Marco, V., Pirisi, M., Voiculescu, M., Bourliere, M., Alberti, A.. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. 2011.
6. Adams, L. A., George, J., Bugianesi, E., Rossi, E., De Boer, W. B., van der Poorten, D., Ching, H. L., Bulsara, M., Jeffrey, G. P.. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. 2011.
7. Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. 2009;.

4) Comparazione: Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 0.37-3.25)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Significativa] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità		0.54 a 0.78						Prevalenza			5%	7%	10%
Specificità		0.84 a 0.97											

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 5%	probabilità pre-test di 7%	probabilità pre-test di 10%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Significativa])	4 studi 819 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	27 a 39	38 a 55	54 a 78	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Significativa])								11 a 23	15 a 32	22 a 46	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Significativa])	4 studi 819 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	798 a 922	781 a 902	756 a 873	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Significativa])								28 a 152	28 a 149	27 a 144	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 declassato di un livello
- b. according to QUADAS 2 for applicability declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepr.org/cite/gradepr.org>

References

1. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. 2016.
2. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016
3. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
4. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.

5) **Comparazione:** Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 1.24-1.45)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità		0.63 a 0.90						Prevalenza			1%	2%	3%
Specificità		0.84 a 0.97											
Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE		
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%			
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	10 studi 2759 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	6 a 9	13 a 18	19 a 27	⊕○○○ MOLTO BASSA		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								1 a 4	2 a 7	3 a 11			
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	10 studi 2759 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	832 a 960	823 a 951	815 a 941	⊕○○○ MOLTO BASSA		
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								30 a 158	29 a 157	29 a 155			

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello

b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://grade.org/cite/grade.org>

References

1. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. 2016.
2. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016
3. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
4. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.

5. Nasr P, Hilliges A, Thorelius L, Kechagias S, Ekstedt M. Contrast-enhanced ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. 2016
6. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2015
7. Aida, Y., Abe, H., Tomita, Y., Nagano, T., Seki, N., Sugita, T., Itagaki, M., Ishiguro, H., Sutoh, S., Aizawa, Y.. Serum immunoreactive collagen IV detected by monoclonal antibodies as a marker of severe fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2015.
8. Cui, J., Ang, B., Haufe, W., Hernandez, C., Verna, E. C., Sirlin, C. B., Loomba, R.. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. 2015.
9. Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, et al. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. Journal of Gastroenterology 2013
10. Perez-Gutierrez OZ, Hernandez-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benitez C, Brizuela-Alcantara DC, et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. 2013

6) Comparazione: Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 1.51-2.24)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità		0.71 a 0.90						Prevalenza			1%	2%	3%
Specificità		0.67 a 0.94											

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	8 studi 1533 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	7 a 9	14 a 18	21 a 27	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								1 a 3	2 a 6	3 a 9	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	8 studi 1533 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	663 a 931	657 a 921	650 a 912	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								59 a 327	59 a 323	58 a 320	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello
- b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepro.org/cite/gradepro.org>

References

1. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. 2016.
2. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016
3. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
4. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
5. Nasr P, Hilliges A, Thorelius L, Kechagias S, Ekstedt M. Contrast-enhanced ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. 2016
6. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2015
7. Aida, Y., Abe, H., Tomita, Y., Nagano, T., Seki, N., Sugita, T., Itagaki, M., Ishiguro, H., Sutoh, S., Aizawa, Y.. Serum immunoreactive collagen IV detected by monoclonal antibodies as a marker of severe fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2015.
8. Cui, J., Ang, B., Haufe, W., Hernandez, C., Verna, E. C., Sirlin, C. B., Loomba, R.. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. 2015.

7) Comparazione: Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 2.67)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità		0.32 (95% CI: 0.12 a 0.63)		Prevalenza				1%	2%	3%	
Specificità		0.96 (95% CI: 0.88 a 0.99)									
Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	6 studi 1910 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	3 (1 a 6)	6 (2 a 13)	10 (4 a 19)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								7 (4 a 9)	14 (7 a 18)	20 (11 a 26)	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	6 studi 1910 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	947 (874 a 977)	938 (865 a 967)	928 (857 a 957)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								43 (13 a 116)	42 (13 a 115)	42 (13 a 113)	

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 o2 declassato di un livello

b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepro.org/cite/gradepro.org>

References

1. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. 2016.
2. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016
3. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
4. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
5. Nasr P, Hilliges A, Thorelius L, Kechagias S, Ekstedt M. Contrast-enhanced ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. 2016
6. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2015

8) Comparazione: Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 3.25)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità		0.52 (95% CI: 0.50 a 0.56)		Prevalenza				1%	2%	3%	
Specificità		0.96 (95% CI: 0.89 a 1.00)									
Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	6 studi 1890 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	5 (5 a 6)	10 (10 a 11)	16 (15 a 17)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								5 (4 a 5)	10 (9 a 10)	14 (13 a 15)	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	6 studi 1890 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	non importante	nessuno	948 (881 a 990)	939 (872 a 980)	929 (863 a 970)	⊕⊕○○ BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								42 (0 a 109)	41 (0 a 108)	41 (0 a 107)	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello
 b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepro.org/cite/gradepro.org>

References

1. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. 2016.
2. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016
3. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
4. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
5. Nasr P, Hilliges A, Thorelius L, Kechagias S, Ekstedt M. Contrast-enhanced ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. 2016
6. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2015

9 Comparazione: Dovrebbe [FIB-4 (cut-off 5.31-10.62)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità		0.50 a 1.00		Prevalenza			1%	2%	3%		
Specificità		0.54 a 1.00									
Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	4 studi 543 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	5 a 10	10 a 20	15 a 30	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								0 a 5	0 a 10	0 a 15	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	4 studi 543 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	535 a 990	529 a 980	524 a 970	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								0 a 455	0 a 451	0 a 446	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello
 b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://grade.org/cite/grade.org>

References

1. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016
2. Boursier J, Vergnol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
3. Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
4. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2015

10) Comparazione: Dovrebbe [BARD score (cut-off 2)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]?

Sensibilità	0.75 (95% CI: 0.42 a 1.00)	Prevalenza			1%	2%	3%				
Specificità	0.62 (95% CI: 0.33 a 0.89)										

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi avanzata])	14 studi 3057 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	8 (4 a 10)	15 (8 a 20)	23 (13 a 30)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi avanzata])								2 (0 a 6)	5 (0 a 12)	7 (0 a 17)	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi avanzata])	14 studi 3057 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	610 (322 a 880)	604 (319 a 871)	598 (315 a 862)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi avanzata])								380 (110 a 668)	376 (109 a 661)	372 (108 a 655)	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello
- b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://grade.org/cite/grade.org>

References

1. Siddiqui, M. S., Patidar, K. R., Boyett, S., Luketic, V. A., Puri, P., Sanyal, A. J.. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
2. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
3. Nasr, P., Hilliges, A., Thorelius, L., Kechagias, S., Ekstedt, M.. Contrast-enhanced ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
4. Yoneda, M., Imajo, K., Eguchi, Y., Fujii, H., Sumida, Y., Hyogo, H., Ono, M., Suzuki, Y., Kawaguchi, T., Aoki, N., Sata, M., Kanemasa, K., Kohgo, Y., Saibara, T., Chayama, K., Itoh, Y., Yoshikawa, T., Anzai, K., Fujimoto, K., Okanoue, T., Nakajima, A., (JSG-NAFLD), Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. 2013.
5. Perez-Gutierrez OZ, Hernandez-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benitez C, Brizuela-Alcantara DC, et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. 2013
6. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebber U, Hardt A, Wedemeyer I, et al. Stepwise Combination of Simple Noninvasive Fibrosis Scoring Systems Increases Diagnostic Accuracy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2013.
7. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Assessment with MR Elastography. 2013.
8. Lee TH, Han SH, Yang JD, Kim D, Ahmed M. Prediction of Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Enhanced Model of BARD Score. 2013.
9. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. 2012.
10. Xun YH, Fan JG, Zang GQ, Liu H, Jiang YM, Xiang J, et al. Suboptimal performance of simple noninvasive tests for advanced fibrosis in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2012.
11. Cichoż-Lach H, Celinski K, Prozorow-Krol B, Swatek J, Slomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. 2012.
12. Adams LA, George J, Bugianesi E, Rossi E, De Boer WB, van der Poorten D, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. 2011.
13. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Dominguez N, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. 2011.
14. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2010;

11) Comparazione: Dovrebbe [NAFLD fibrosis score (cut-off -1.455)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]?

Sensibilità	0.73 (95% CI: 0.23 a 0.96)			Prevalenza			1%	2%	3%
Specificità	0.62 (95% CI: 0.33 a 0.89)								

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi avanzata])	10 studi 3057 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	7 (2 a 10)	15 (5 a 19)	22 (7 a 29)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi avanzata])								3 (0 a 8)	5 (1 a 15)	8 (1 a 23)	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi avanzata])	10 studi 3057 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	610 (322 a 880)	604 (319 a 871)	598 (315 a 862)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi avanzata])								380 (110 a 668)	376 (109 a 661)	372 (108 a 655)	

a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello

b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepr.org/cite/gradepr.org>

References

- McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. 2016
- Siddiqui, M. S., Patidar, K. R., Boyett, S., Luketic, V. A., Puri, P., Sanyal, A. J.. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
- Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016
- Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., Kumagai, E., Sugiyama, M., Korenaga, M., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Aikata, H., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Kawaguchi, T., Torimura, T., Abe, M., Hiasa, Y., Fukai, M., Kamiyama, T., Taketomi, A., Mizokami, M., Kanto, T.. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
- Nasr, P., Hilliges, A., Thorelius, L., Kechagias, S., Ekstedt, M.. Contrast-enhanced ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
- Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2015
- Chan WK, Mustapha NRN, Mahadeva S. A novel 2 step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. 2015.

8. Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, et al. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. 2013.
9. Perez-Gutierrez OZ, Hernandez-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benitez C, Brizuela-Alcantara DC, et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. 2013
10. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebber U, Hardt A, Wedemeyer I, et al. Stepwise Combination of Simple Noninvasive Fibrosis Scoring Systems Increases Diagnostic Accuracy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2013

12) Comparazione: Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 6.95-7.25 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità		0.67 a 0.70		Prevalenza			1%	2%	3%		
Specificità		0.65 a 0.67									

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	3 studi 393 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	7 a 7	13 a 14	20 a 21	⊕⊕○○ BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								3 a 3	6 a 7	9 a 10	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	3 studi 393 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	644 a 663	637 a 657	631 a 650	⊕⊕○○ BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								327 a 346	323 a 343	320 a 339	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello
- b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepr.org/cite/gradepr.org>

References

1. Wong, V. W., Vergniol, J., Wong, G. L., Foucher, J., Chan, A. W., Chermak, F., Choi, P. C., Merrouche, W., Chu, S. H., Pesque, S., Chan, H. L., de Lédinghen, V.. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2012.
2. Petta, S., Vanni, E., Bugianesi, E., Di Marco, V., Cammà, C., Cabibi, D., Mezzabotta, L., Craxi, A.. 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. 2015.
3. Naveau, S., Lamouri, K., Pourcher, G., Njiké-Nakseu, M., Ferretti, S., Courie, R., Tranchart, H., Ghinoiu, M., Balian, A., Prévot, S., Perlemuter, G., Dagher, I.. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. 2014.

13) Comparazione: Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 7.6-8 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]?

Sensibilità		0.65 a 1.00		Prevalenza			1%	2%	3%		
Specificità		0.66 a 0.90									
Esito	N ^o degli studi (N ^o di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi avanzata])	9 studi 1540 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	7 a 10	13 a 20	20 a 30	⊕○○○ MOLTO BASSA 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi avanzata])								0 a 3	0 a 7	0 a 10	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi avanzata])	9 studi 1540 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	653 a 891	647 a 882	640 a 873	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi avanzata])								99 a 337	98 a 333	97 a 330	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello
- b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://grade.org/cite/grade.org>

References

1. Wong, V. W., Vergniol, J., Wong, G. L., Foucher, J., Chan, A. W., Chermak, F., Choi, P. C., Merrouche, W., Chu, S. H., Pesque, S., Chan, H. L., de Lédinghen, V.. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2012.
2. Petta, S., Vanni, E., Bugianesi, E., Di Marco, V., Cammà, C., Cabibi, D., Mezzabotta, L., Craxi, A.. 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. 2015.
3. Naveau, S., Lamouri, K., Pourcher, G., Njiké-Nakseu, M., Ferretti, S., Courie, R., Tranchart, H., Ghinoiu, M., Balian, A., Prévot, S., Perlemuter, G., Dagher, I.. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. 2014.
4. Mahadeva, S., Mahfudz, A. S., Vijayanathan, A., Goh, K. L., Kulenthiran, A., Cheah, P. L.. Performance of transient elastography (TE) and factors associated with discordance in non-alcoholic fatty liver disease. 2013.
5. Kumar, R., Rastogi, A., Sharma, M. K., Bhatia, V., Tyagi, P., Sharma, P., Garg, H., Chandan Kumar, K. N., Bihari, C., Sarin, S. K.. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. 2013.
6. Imajo, K., Kessoku, T., Honda, Y., Tomeno, W., Ogawa, Y., Mawatari, H., Fujita, K., Yoneda, M., Taguri, M., Hyogo, H., Sumida, Y., Ono, M., Eguchi, Y., Inoue, T., Yamanaka, T., Wada, K., Saito, S., Nakajima, A.. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. 2016.
7. Chan, W. K., Nik Mustapha, N. R., Mahadeva, S.. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. 2015.
8. Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., Hiriart, J. B., Lannes, A., Le Bail, B., Michalak, S., Chermak, F., Bertrais, S., Foucher, J., Oberti, F., Charbonnier, M., Fouchard-Hubert, I., Rousselet, M. C., Calès, P., de Lédinghen, V.. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
9. Petta, S., Di Marco, V., Cammà, C., Butera, G., Cabibi, D., Craxi, A.. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. 2011.

14) Comparazione: Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 8.7-9 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità	0.76 a 0.88
Specificità	0.63 a 0.88

Prevalenza	1%	2%	3%
------------	----	----	----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	5 studi 1157 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante ^b	non importante	serio ^b	nessuno	8 a 9	15 a 18	23 a 26	⊕⊕○○ BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								1 a 2	2 a 5	4 a 7	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	5 studi 1157 pazienti	studi di corte & caso- controllo	serio ^a	non importante ^b	non importante	serio ^b	nessuno	624 a 871	617 a 862	611 a 854	⊕⊕○○ BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								119 a 366	118 a 363	116 a 359	

Spiegazioni

a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello

b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

References

1. Wong, V. W., Vergniol, J., Wong, G. L., Foucher, J., Chan, A. W., Chermak, F., Choi, P. C., Merrouche, W., Chu, S. H., Pesque, S., Chan, H. L., de Lédinghen, V.. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2012.
2. Petta, S., Vanni, E., Bugianesi, E., Di Marco, V., Cammà, C., Cabibi, D., Mezzabotta, L., Craxi, A.. 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. 2015.
3. Naveau, S., Lamouri, K., Pourcher, G., Njiké-Nakseu, M., Ferretti, S., Courie, R., Tranchart, H., Ghinoui, M., Balian, A., Prévot, S., Perlemuter, G., Dagher, I.. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. 2014.
4. Mahadeva, S., Mahfudz, A. S., Vijayanathan, A., Goh, K. L., Kulenthiran, A., Cheah, P. L.. Performance of transient elastography (TE) and factors associated with discordance in non-alcoholic fatty liver disease. 2013.
5. Kumar, R., Rastogi, A., Sharma, M. K., Bhatia, V., Tyagi, P., Sharma, P., Garg, H., Chandan Kumar, K. N., Bihari, C., Sarin, S. K.. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. 2013.

15) Comparazione: Dovrebbe [Elastometria epatica (Fibroscan cut-off 9.6-11.4 kPa)] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi Avanzata] in [pazienti Adulti con NAFLD]?

Sensibilità	0.69 a 1.00
Specificità	0.89 a 0.97

Prevalenza	1%	2%	3%
------------	----	----	----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi Avanzata])	5 studi 773 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	7 a 10	14 a 20	21 a 30	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi Avanzata])								0 a 3	0 a 6	0 a 9	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi Avanzata])	5 studi 773 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	serio	serio ^b	nessuno	881 a 960	872 a 951	863 a 941	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi Avanzata])								30 a 109	29 a 108	29 a 107	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello
- b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile a <https://gradepro.org/cite/gradepro.org>

References

1. Imajo, K., Kessoku, T., Honda, Y., Tomeno, W., Ogawa, Y., Mawatari, H., Fujita, K., Yoneda, M., Taguri, M., Hyogo, H., Sumida, Y., Ono, M., Eguchi, Y., Inoue, T., Yamanaka, T., Wada, K., Saito, S., Nakajima, A.. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. 2016.
2. Chan, W. K., Nik Mustapha, N. R., Mahadeva, S.. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. 2015.
3. Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., Hiriart, J. B., Lannes, A., Le Bail, B., Michalak, S., Chermak, F., Bertrais, S., Foucher, J., Oberti, F., Charbonnier, M., Fouchard-Hubert, I., Rousselet, M. C., Calès, P., de Lédinghen, V.. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. 2016.
4. Petta, S., Di Marco, V., Cammà, C., Butera, G., Cabibi, D., Craxi, A.. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. 2011.
5. Wong, V. W., Vergniol, J., Wong, G. L., Foucher, J., Chan, H. L., Le Bail, B., Choi, P. C., Kowo, M., Chan, A. W., Merrouche, W., Sung, J. J., de Lédinghen, V.. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. 2010.

16) Comparazione: Dovrebbe [MRE] essere utilizzato per diagnosticare [Fibrosi avanzata] in [Pazienti con NAFLD]?

Sensibilità		0.74 a 0.92						Prevalenza			1%	2%	3%	
Specificità		0.87 a 0.93												

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 3%	
Veri positivi (pazienti con [Fibrosi avanzata])	5 studi 628 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	7 a 9	15 a 18	22 a 28	⊕⊕⊕○ MODERATA 1,2,3,4,5
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [Fibrosi avanzata])								1 a 3	2 a 5	2 a 8	
Veri negativi (pazienti senza [Fibrosi avanzata])	5 studi 628 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio ^a	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	860 a 924	852 a 914	843 a 905	⊕⊕⊕○ MODERATA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [Fibrosi avanzata])								66 a 130	66 a 128	65 a 127	

Spiegazioni

- a. according to QUADAS 2 2 declassato di un livello

b. according to QUADAS 2 for applicability 2 declassato di un livello

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile [a href="https://gradepr.org/cite/gradepr.org">https://gradepr.org/cite/gradepr.org](https://gradepr.org/cite/gradepr.org)

References

1. Loomba, R., Wolfson, T., Ang, B., Hooker, J., Behling, C., Peterson, M., Valasek, M., Lin, G., Brenner, D., Gamst, A., Ehman, R., Sirlin, C.. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. 2014.
2. Imajo, K., Kessoku, T., Honda, Y., Tomeno, W., Ogawa, Y., Mawatari, H., Fujita, K., Yoneda, M., Taguri, M., Hyogo, H., Sumida, Y., Ono, M., Eguchi, Y., Inoue, T., Yamanaka, T., Wada, K., Saito, S., Nakajima, A.. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. 2016.
3. Cui, J., Heba, E., Hernandez, C., Haufe, W., Hooker, J., Andre, M. P., Valasek, M. A., Aryafar, H., Sirlin, C. B., Loomba, R.. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. 2016.
4. Cui, J., Ang, B., Haufe, W., Hernandez, C., Verna, E.C., Sirlin, C.B., Loomba, R.. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A prospective study. 2015.
5. Kim, D., Kim, W. R., Talwalkar, J. A., Kim, H. J., Ehman, R. L.. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. 2013.

Tabella prodotta con: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile [a href="https://gradepr.org/cite/gradepr.org">https://gradepr.org/cite/gradepr.org](https://gradepr.org/cite/gradepr.org)

PICO 3- Nei pazienti adulti con NAFLD, i punteggi non invasivi, l'elastometria epatica e i metodi di imaging dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per prevedere gli eventi fegato-correlati?

1) **Comparazione:** Dovrebbero [APRI, FIB4, NFS] rispetto a [biopsia epatica] per [prevedere eventi fegato correlati]

Setting: Pazienti Adulti con NAFLD

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[APRI, FIB4, NFS]	[biopsia epatica]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Siddiqui et al (follow up: mediana 2.6 anni; valutato con: Biopsia)¹												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Certezza degradata perché studio osservazionale	APRI, FIB-4 e NFS significativamente associati a progressione di danno epatico valutato con biopsia (cross-validated C-statistics 0.8). FIB-4 e NFS alto NPV (90%) e basso PPV.		⊕⊕○○ BASSA		IMPORTANTE	
Boursier J (2016), Munteanu M (2018) (valutato con: Biopsia epatica/diagnosi clinica)												
2	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^c	FIB-4 predice mortalità fegato correlata in pz con diagnosi biopsica o clinica di NAFLD		⊕⊕○○ BASSA		CRITICO	
Kawamura Y (2012): APRI>1.5 predice HCC in pazienti con NAFLD ecografia (follow up: mediana 2051 giorni; valutato con: Ecografia)												
1	studi osservazionali	serio	non importante	serio ^b	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^c	6/184 (3.3%)	10/6324 (0.2%)	HR 25.03 (9.02 a 69.52)	37 più per 1.000 (da 13 più a 103 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Kim D (2013): NFS intermedio (0.676-1.455) predice mortalità CV nella coorte NHANES (follow up: mediana 14.5 anni; valutato con: Ecografia epatica)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^b	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^c	162/1151 (14.1%)	88/2755 (3.2%)	HR 2.01 (1.34 a 3.00)	31 più per 1.000 (da 11 più a 61 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Kim D (2013): NFS alto (>0.676) predice mortalità CV nella coorte NHANES (follow up: mediana 14.5 anni; valutato con: Ecografia Epatica)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^b	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^c	162/1151 (14.1%)	88/2755 (3.2%)	HR 3.69 (2.06 a 6.61)	81 più per 1.000 (da 33 più a 161 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

- a. Studi vi con missing data
- b. Steatosi valutata solo con ecografia
- c. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Siddiqui, M. S., Yamada, G., Vuppalanchi, R., Van Natta, M., Loomba, R., Guy, C., Brandman, D., Tonascia, J., Chalasani, N., Neuschwander-Tetri, B., Sanyal, A. J., Network, Nash, Clinical, Research. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. Clin Gastroenterol Hepatol; Jan 4 2019.
2. Kim, D., Kim, W. R., Kim, H. J., Therneau, T. M.. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology; Apr 2013.
3. Kawamura, Y., Arase, Y., Ikeda, K., Seko, Y., Imai, N., Hosaka, T., Kobayashi, M., Saitoh, S., Sezaki, H., Akuta, N., Suzuki, F., Suzuki, Y., Ohmoto, Y., Amakawa, K., Tsuji, H., Kumada, H.. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol; Feb 2012.
4. Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., Hiriart, J. B., Lannes, A., Le Bail, B., Michalak, S., Chermak, F., Bertrais, S., Foucher, J., Oberti, F., Charbonnier, M., Fouchard-Hubert, I., Rousselet, M. C., Cales, P., de Ledinghen, V.. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol; Sep 2016.

2) **Comparazione:** Dovrebbe [Elastometria epatica] rispetto a [Biopsia Epatica] essere utilizzata per [Prevedere eventi epatici]

Comparazione: Dovrebbe [Elastometria epatica] rispetto a [Biopsia Epatica] per [Prevedere eventi epatici]

Setting: Pazienti adulti con NAFLD

Bibliografia: 1,2

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Boursier 2016 - Elastometria epatica predice mortalità fegato- e non fegato-correlata (follow up: mediana 6.4 anni; valutato con: Fibroscan)									
1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^c	Accuratezza diagnostica di Elastometria epatica 79.4% nel predire mortalità fegato e non fegato-correlata	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Munteanu 2018 - Fibrotest predice mortalità fegato-e non fegato-correlata (follow up: mediana 6.0 anni; valutato con: Fibrotest (R))									
1 ²	studi osservazionali	serio	non importante	non importante	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^c	AUROC di Fibrotest: - per eventi fegato-correlati: 0.941 (0.905- 0.978) - per eventi non fegato-correlati: 0.507 (0.443-0.571)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. Studio con missing data
- b. Uso di sonda M in pazienti obesi, alti tassi fallimento test
- c. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., Hiriart, J. B., Lannes, A., Le Bail, B., Michalak, S., Chermak, F., Bertrais, S., Foucher, J., Oberti, F., Charbonnier, M., Fouchard-Hubert, I., Rousselet, M. C., Cales, P., de Ledinghen, V.. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol; Sep 2016.
2. Munteanu, M., Pais, R., Peta, V., Deckmyn, O., Moussalli, J., Ngo, Y., Rudler, M., Lebray, P., Charlotte, F., Thibault, V., Lucidarme, O., Ngo, A., Imbert-Bismut, F., Housset, C., Thabut, D., Ratziu, V., Poynard, T., FibroFrance, Group. Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther; Nov 2018.

3) Comparazione: Dovrebbe [Valutazione dei cambiamenti dinamici di FIB4, LSM] rispetto a [Biopsia epatica] per [valutare outcomes a lungo termine]

Setting: NAFLD (adulti)

Bibliografia: 1,2

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Hagstrom 2020 - Ripetute misurazioni di FIB4 identificano pz a rischio di eventi (valutato con: FIB4)¹

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio	nessuno	la progressione da un gruppo a rischio basso o intermedio a uno ad alto rischio è associata a un aumentato rischio di sviluppare una grave malattia epatica (adjHR 7,99 e 8,64, rispettivamente)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	-------	---------	--	-------------------------------	---------

Petta 2020 - Cambiamenti in LSM predicono eventi fegato e non fegato-correlati (follow up: medio 26 mesi; valutato con: Fibroscan)²

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio	nessuno	I cambiamenti nell'LSM hanno predetto indipendentemente il verificarsi di scompenso epatico (HR, 1,56; IC 95%, 1,05-2,51), HCC (HR, 1,72; IC 95%, 1,01-3,02), mortalità complessiva (HR, 1,73; IC 95%, 1,11-2,69) e mortalità correlata al fegato (HR, 1,96; IC 95%, 1,10-3,38)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	-------	---------	---	-------------------------------	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. livello di certezza aumentato per associazione molto forte in due studi concordanti .

References

1. Hagstrom, H., Talback, M., Andreasson, A., Walldius, G., Hammar, N.. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. J Hepatol; Jul 1 2020.
2. Petta, S., Sebastiani, G., Viganò, M., Ampuero, J., Wai-Sun Wong, V., Boursier, J., Berzigotti, A., Bugianesi, E., Fracanzani, A. L., Camma, C., Enea, M., Grottes, M. D., Di Marco, V., Younes, R., Keyrouz, A., Mazzola, S., Mendoza, Y., Pennisi, G., Romero-Gomez, M., Craxi, A., de Ledinghen, V.. Monitoring occurrence of liver-related events and survival by transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease and compensated advanced chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol; Jul 1 2020.

PICO 4 - Nei pazienti adulti con NAFLD, i test genetici dovrebbero essere utilizzati in aggiunta ai test usuali per prevedere la gravità del danno epatico istologicamente valutato e gli esiti fegato-correlati?

1) **Comparazione:** Dovrebbe ["NASH score"] rispetto a [Biopsia epatica] per [Prevedere NASH]

Setting: Adulti con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Hyysalo 2014 (valutato con: NASH Score)¹

1	studi osservazionali	NON IMPORTANTE	non importante	serio ^a	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^b	"NASH score". Il cut-off di -1,054 prediceva la NASH con un'AUROC di 0,774 (IC 95%: 0,709-0,839) con una sensibilità del 71,6% e una specificità del 73,5%.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---	---	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. i test sono eseguibili solo in centri specializzati

b. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Hyysalo, J., Mannisto, V. T., Zhou, Y., Arola, J., Karja, V., Leivonen, M., Juuti, A., Jaser, N., Lallukka, S., Kakela, P., Venesmaa, S., Simonen, M., Saltevo, J., Moilanen, L., Korpi-Hyovalti, E., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Oksa, H., Orho-Melander, M., Valenti, L., Fargion, S., Pihlajamaki, J., Peltonen, M., Yki-Jarvinen, H.. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. J Hepatol; Apr 2014.

2) **Comparazione:** Dovrebbe [PNPLA3 I148M] rispetto a [test usuali] per [rilevare danno epatico ed eventi fegato correlati]

Setting: pazienti con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Grimaudo 2020 - PNPLA3 rs738409 C>G ed eventi fegato correlati in pz NAFLD (follow up: mediana 64.1 mesi)¹

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Certezza degradata perché studi osservazionali ^b	La variante PNPLA3 C> G era associata a un rischio più elevato di scompenso (hazard ratio [HR], 2,10; 95% CI, 1,03–4,29; P [0,04], HCC (HR, 2,68; 95% CI, 1,01–7,26; P [0,04] e morte correlata al fegato (HR, 3,64; 95% CI, 1,18–11,2; P [0,02])	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	---	---------------	---------

CI: Confidence interval

a. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Grimaudo, S., Pipitone, R. M., Pennisi, G., Celsa, C., Camma, C., Di Marco, V., Barcellona, M. R., Boemi, R., Enea, M., Giannetti, A., Spatola, F., Marchesini, G., Craxi, A., Petta, S.. Association between PNPLA3 rs738409 C>G variant and liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol; Aug 13 2020.

PICO 5 - Nei pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia della perdita di peso sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcomes epatici rispetto a nessun intervento?

1) **Comparazione:** Dovrebbe [dieta sana e attività fisica abituale] rispetto a [nessun intervento] per [ridurre il danno epatico valutato con biopsia e gli eventi fegato-correlati]

Setting: Adulti con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[dieta sana e attività fisica abituale]	[nessun intervento]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Promrat 2010 - Effetto della perdita di peso sulla steatoepatite non alcolica (valutato con: Biopsia epatica)¹

1	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	11/18 (61.1%)	2/10 (20.0%)	HR 3.055 (0.983 a 9.501)	294 più per 1.000 (da 3 meno a 680 più)	⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE
---	--------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	-----------------	------------------------------------	---	---------------	----------------

Wong 2013 - Effetto del cambiamento di stile di vita sulla steatosi non alcolica (valutato con: Spettroscopia in Risonanza Magnetica (H-MRS) outcome riduzione della steatosi)²

1	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	49/77 (63.6%)	15/77 (19.5%)	HR 3.267 (2.001 a 5.332)	312 più per 1.000 (da 157 più a 490 più)	⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE
---	--------------------	----------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	------------------	------------------------------------	--	---------------	----------------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. attrition bias
- b. no blinding
- c. scarsa numerosità

References

1. Promrat, K., Kleiner, D. E., Niemeier, H. M., Jackvony, E., Kearns, M., Wands, J. R., Fava, J. L., Wing, R. R.. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*; Jan 2010.
2. Wong, V. W., Chan, R. S., Wong, G. L., Cheung, B. H., Chu, W. C., Yeung, D. K., Chim, A. M., Lai, J. W., Li, L. S., Sea, M. M., Chan, F. K., Sung, J. J., Woo, J., Chan, H. L.. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol*; Sep 2013.

2) **Comparazione:** Dovrebbe [riduzione del peso > 10%] rispetto a [riduzione<10 % o nessuna riduzione del peso] essere utilizzata per [risolvere la NASH]

Setting: Pazienti adulti con NASH

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[riduzione del peso > 10%]	[riduzione<10 % o nessuna riduzione del peso]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Vilar Gomez 2015 - Perdita di peso attraverso la modifica dello stile di vita riduce in modo significativo la steatoepatite non alcolica (follow up: 12 settimane; valutato con: Biopsie seriate)¹

1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio	nessuno	26/29 (89.7%)	46/264 (17.4%)	HR 5.140 (2.374 a 11.152)	452 più per 1.000 (da 191 più a 708 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	-------	---------	---------------	----------------	-------------------------------------	--	---------------	---------

Promrat 2010 - Trial randomizzato controllato sugli effetti della perdita di peso sulla risoluzione bioptica della steatoepatite non alcolica (follow up: 48 settimane; valutato con: Biopsie seriate)²

1	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	8/12 (66.7%)	0/10 (0.0%)	HR 6.670 (1.795 a 24.759)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------	----------------	----------------	--------------------	---------	--------------	-------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------	------------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. Mancanza di gruppo di controllo

b. 3 casi missed

References

1. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., Romero-Gomez, M.. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology; Aug 2015.

2. Promrat, K., Kleiner, D. E., Niemeier, H. M., Jackvony, E., Kearns, M., Wands, J. R., Fava, J. L., Wing, R. R.. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology; Jan 2010.

3) Comparazione: Dovrebbe [una Dieta basata sullo stile mediterraneo] rispetto a [altro regime dietetico a basso contenuto di grassi] essere utilizzata per [ridurre il contenuto epatico di grassi]

Setting: Adulti con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Ryan 2013 - La dieta mediterranea migliora la steatosi epatica e la sensibilità all'insulina nei soggetti con steatosi epatica non alcolica (valutato con: Spettroscopia in risonanza magnetica)¹									
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio	serio ^b	nessuno	12 soggetti in uno studio interventistico randomizzato cross-over, hanno mostrato una riduzione del grasso epatico dopo 6 settimane di dieta mediterranea a confronto con dieta "low fat/high carbohydrate (LF-HCD)	⊕○○○ MOLTO BASSA	NON IMPORTANTE
Gepner 2019 - Gli effetti benefici della dieta mediterranea rispetto alla dieta a basso contenuto di grassi possono essere mediati dalla diminuzione del contenuto di grassi epatici (follow up: 18 mesi; valutato con: Risonanza magnetica)²									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	In 278 pazienti con NAFLD, la dieta mediterranea ha indotto una maggiore diminuzione% di contenuto epatico di grasso (p = 0,036) e maggiori miglioramenti nei parametri di rischio cardiometabolico (p <0,05) rispetto alla dieta a basso contenuto di grasso, anche dopo aggiustamento per contenuto viscerale di grasso.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	iIMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. breve follow-up

b. bassa numerosità e ampi IC

References

1. Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferberth, S., O'Dea, K., Desmond, P. V., Johnson, N. A., Wilson, A. M.. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol; Jul 2013.
2. Gepner, Y., Shelef, I., Komy, O., Cohen, N., Schwarzfuchs, D., Bril, N., Rein, M., Serfaty, D., Kenigsbuch, S., Zelicha, H., Yaskolka Meir, A., Tene, L., Bilitzky, A., Tsaban, G., Chassidim, Y., Sarusy, B., Ceglarek, U., Thiery, J., Stumvoll, M., Bluher, M., Stampfer, M. J., Rudich, A., Shai, I.. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. J Hepatol; May 8 2019.

4) Comparazione: Dovrebbe [chirurgia bariatrica] rispetto a [nessun intervento] essere utilizzata per [ridurre la severità di malattia in pz con obesità severa con NASH]

Setting: Adulti obesi con NASH

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Lassailly 2015 - La chirurgia bariatrica riduce le caratteristiche della steatoepatite non alcolica nei pazienti con obesità patologica (follow up: 12 mesi; valutato con: Biopsia epatica)¹									
1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	La chirurgia bariatrica ha indotto la scomparsa della NASH nell'85% dei pazienti (n:109) con obesità severa e NASH ad un anno di follow-up	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. studio con missed data
- b. nessun gruppo di controllo

References

1. Lassailly, G., Caiazzo, R., Buob, D., Pigeyre, M., Verkindt, H., Labreuche, J., Raverdy, V., Leteurtre, E., Dharancy, S., Louvet, A., Romon, M., Duhamel, A., Pattou, F., Mathurin, P.. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Gastroenterology; Aug 2015.

PICO 6: In pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia del trattamento farmacologico, rispetto a nessun intervento farmacologico, sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome clinici correlati alla malattia di fegato?

1) **Comparazione:** Dovrebbero [Tiazolidinedionici] rispetto a [Nessun farmaco] essere utilizzati per [migliorare la fibrosi epatica]

Setting: Pazienti adulti con steatoepatite non alcolica

Bibliografia:

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Tiazolidinedionici]	[Nessun farmaco]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Miglioramento della fibrosi epatica (F3-F4>F0-F2) (Tutti i pazienti) (follow up: mediana 12 mesi; valutato con: Biopsia seriata)

8 1,2,3,4,5,6,7,8	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	24/260 (9.2%)	5/256 (2.0%)	HR 4.726 (2.282 a 9.787)	69 più per 1.000 (da 24 più a 156 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--------------	------------------------------------	--	--------------	------------

Miglioramento della fibrosi epatica (F3-F4>F0-F2) (Pazienti con fibrosi avanzata) (follow up: mediana 12 mesi; valutato con: Biopsia epatica)

8 1,2,3,4,5,6,7,8	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	24/50 (48.0%)	5/61 (8.2%)	HR 5.856 (2.818 a 12.720)	312 più per 1.000 (da 132 più a 581 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	-------------	-------------------------------------	--	--------------	------------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

References

1. Aithal, G.P., Thomas, J.A., Kaye, P.V., Lawson, A., Ryder, S.D., Spendlove, I., Austin, A.S., Freeman, J.G., Morgan, L., Webber, J.. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. 2008.
2. Idilman, R., Mizrak, D., Corapcioglu, D., Bektas, M., Doganay, B., Sayki, M., Coban, S., Erden, E., Soykan, I., Emral, R., Uysal, A.R., Ozden, A.. Clinical trial: Insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. 2008.
3. Omer, Z., Cetinkalp, S., Akyildiz, M., Yilmaz, F., Batur, Y., Yilmaz, C., Akarca, U.. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. 2010.
4. Sanyal, A.J., Chalasani, N., Kowdley, K.V., McCullough, A., Diehl, A.M., Bass, N.M., Neuschwander-Tetri, B.A., Lavine, J.E., Tonascia, J., Unalp, A., Van Natta, M., Clark, J., Brunt, E.M., Kleiner, D.E., Hoofnagle, J.H., Robuck, P.R.. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. 2010.
5. Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C., Luketic, V.A., Sterling, R.K., Stravitz, R.T., Shiffman, M.L., Clore, J., Mills, A.S.. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. 2004.
6. Belfort, R., Harrison, S.A., Brown, K., Darland, C., Finch, J., Hardies, J., Balas, B., Gastaldelli, A., Tio, F., Pulcini, J., Berria, R., Ma, J.Z., Dwivedi, S., Havranek, R., Fincke, C., DeFronzo, R., Bannayan, G.A., Schenker, S., Cusi, K.. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. 2006.
7. Ratzliff, V., Giral, P., Jacqueminet, S., Charlotte, F., Hartemann-Heurtier, A., Serfaty, L., Podevin, P., Lacorte, J., Bernhardt, C., Bruckert, E., Grimaldi, A., Poynard, T.. Rosiglitazone for Nonalcoholic Steatohepatitis: One-Year Results of the Randomized Placebo-Controlled Fatty Liver Improvement With Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. 2008.
8. Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., Lomonaco, R., Hecht, J., Ortiz-Lopez, C., Tio, F., Hardies, J., Darland, C., Musi, N., Webb, A., Portillo-Sanchez, P.. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. 2016.

2) Comparazione: Dovrebbe [Vitamina E] rispetto a [placebo] essere utilizzata per [migliorare la steatosi in pazienti non diabetici non cirrotici con NASH]

Setting: Adulti con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Vitamina E]	[placebo]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sanyal 2010 - Vitamina E vs placebo in pazienti non diabetici non cirrotici con NASH (follow up: 96 settimane; valutato con: Biopsia epatica)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	36/84 (42.9%)	16/83 (19.3%)	HR 2.223 (1.291 a 3.829)	186 più per 1.000 (da 49 più a 367 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	---------------	------------------------------------	---	------------------	------------

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Spiegazioni

a. Gli outcome di sicurezza non sono adeguatamente valutati. Infatti persistono dubbi sulla sicurezza a lungo termine della vitamina E per il rischio di aumentata mortalità, stroke emorragico e cancro della prostata^{1,2,3}

References

1. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1675-85

3) Comparazione: Dovrebbe [Acido Obeticolico] rispetto a [placebo] essere utilizzato per [ridurre la fibrosi in pazienti non cirrotici con NASH]

Setting: Adulti con NASH rilevata biopicamente

Bibliografia:

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Acido Obeticolico]	[placebo]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	127/629 (20.2%)	37/311 (11.9%)	HR 1.697 (1.226 a 2.350)	74 più per 1.000 (da 25 più a 138 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

Younossi 2019 - Studio randomizzato controllato vs placebo sull'efficacia dell'acido obeticolico di ridurre la steatosi/fibrosi in pz non cirrotici con NASH (follow up: 18 mesi; valutato con: Biopsia epatica)¹

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. analisi ad interim (other biases)

References

1. Younossi, Z. M., Ratziu, V., Loomba, R., Rinella, M., Anstee, Q. M., Goodman, Z., Bedossa, P., Geier, A., Beckebaum, S., Newsome, P. N., Sheridan, D., Sheikh, M. Y., Trotter, J., Knapple, W., Lawitz, E., Abdelmalek, M. F., Kowdley, K. V., Montano-Loza, A. J., Boursier, J., Mathurin, P., Bugianesi, E., Mazzella, G., Oliveira, A., Cortez-Pinto, H., Graupera, I., Orr, D., Gluud, L. L., Dufour, J. F., Shapiro, D., Campagna, J., Zaru, L., MacConell, L., Shringarpure, R., Harrison, S., Sanyal, A. J., Regenerate Study Investigators, . Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet; Dec 14 2019.

4 Comparazione: Dovrebbe [Acido ursodesossicolico] rispetto a [placebo] essere utilizzata per [migliorare la steatosi in pazienti con NASH]

Setting: Adulti con NASH

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Dufour 2006 - RCT di UDCA e Vitamina E in pazienti adulti con NASH (follow up: 2 anni; valutato con: Biopsia epatica)¹									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	40 pazienti in tre bracci di studio: UDCA/placebo; UDCA/vitamina E; Placebo/placebo. Miglioramento istologico e di transaminasi solo nel gruppo UDCA/vitamina E.	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Lindor 2004 - RCT di UDCA vs placebo in pazienti adulti con NASH (follow up: 2 anni; valutato con: Biopsia epatica)²									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	serio ^a	nessuno	56 pazienti trattati con UDCA, 65 con placebo. La biochimica epatica è risultata stabili o migliorata in entrambi i gruppi. I cambiamenti nel grado di steatosi, necroinfiammazione o fibrosi che si sono verificati con la terapia non erano significativamente differenti tra i gruppi UDCA e placebo.	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Leuschner 2010 - RCT di UDCA ad alte dosi (HD-UDCA) in pazienti adulti con NASH (follow up: 18 mesi; valutato con: Biopsia epatica)³									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	serio ^a	nessuno	139 pazienti analizzati. Non è stato possibile rilevare differenze significative nell'istologia. Solo l'infiammazione lobulare è migliorata in modo significativo. Minime modifiche nella biochimica.	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Ratziu 2011 - RCT di HD-UDCA in pazienti adulti con NASH (follow up: 12 mesi; valutato con: biopsia epatica)									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	serio ^a	nessuno	RCT su 55 pazienti trattati con HD-UDCA vs 61 placebo. HD-UDCA ha ridotto significativamente i livelli medi di ALT del 28,3% dal basale dopo 12 mesi rispetto a 1,6% con placebo (p <0,001). Alla fine dello studio, i livelli di ALT si sono normalizzati nel 24,5% dei pazienti trattati con HD-UDCA e nel 4,8% dei pazienti che hanno ricevuto placebo (p = 0,003). HD-UDCA ha ridotto significativamente il marker di fibrosi sierica FibroTest (p <0,001) rispetto al placebo.	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. scarsa numerosità con ampi IC dei risultati

References

1. Dufour, J. F., Oneta, C. M., Gonvers, J. J., Bihl, F., Cerny, A., Cereda, J. M., Zala, J. F., Helbling, B., Steuerwald, M., Zimmermann, A., Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol; Dec 2006.

2. Lindor, K. D., Kowdley, K. V., Heathcote, E. J., Harrison, M. E., Jorgensen, R., Angulo, P., Lymp, J. F., Burgart, L., Colin, P.. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*; Mar 2004.
3. Leuschner, U. F., Lindenthal, B., Herrmann, G., Arnold, J. C., Rossle, M., Cordes, H. J., Zeuzem, S., Hein, J., Berg, T., Group, Nash, Study. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*; Aug 2010.
- 4) Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivière M, Spénard J; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011 May;54(5):1011-9.

PICO 7 - Nei pazienti adulti con NAFLD e diabete mellito di tipo 2, qual è l'efficacia del trattamento ipoglicemizzante sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome correlate alla malattia di fegato?

1) **Comparazione:** Dovrebbe [Metformina] rispetto a [nessuna terapia/altri regimi terapeutici] essere utilizzata per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]

Setting: Adulti con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Metformina (follow up: mediana 9 mesi)									
6 1,2,3,4,5,6	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	6 studi hanno arruolato circa 600 pazienti: metformina ha avuto piccoli benefici sulla steatosi e sulla infiammazione e nessun beneficio su fibrosi e risoluzione della NASH. Qualche evidenza sulla epato-protettività vs incidenza di HCC ⁷	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Diversi disegni di studio (differenti associazioni, differenti follow-up, differenti outcomes, differenti popolazioni in studio) , assenza di allocation concealment

References

1. Rana, H., Yadav, S. S., Reddy, H. D., Singhal, S., Singh, D. K., Usman, K.. Comparative effect of insulin sensitizers and statin on metabolic profile and ultrasonographical score in non alcoholic fatty liver disease. J Clin Diagn Res; Aug 2016.
2. Razavizade, M., Jamali, R., Arj, A., Matini, S. M., Moraveji, A., Taherkhani, E.. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. Hepat Mon; May 2013.
3. Omer, Z., Cetinkalp, S., Akyildiz, M., Yilmaz, F., Batur, Y., Yilmaz, C., Akarca, U.. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol; Jan 2010.
4. Lavine, J. E., Schwimmer, J. B., Van Natta, M. L., Molleston, J. P., Murray, K. F., Rosenthal, P., Abrams, S. H., Scheimann, A. O., Sanyal, A. J., Chalasani, N., Tonascia, J., Unalp, A., Clark, J. M., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Hoofnagle, J. H., Robuck, P. R., Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research, Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA; Apr 27 2011.
5. Haukeland, J. W., Konopski, Z., Eggesbo, H. B., von Volkman, H. L., Raschpichler, G., Bjoro, K., Haaland, T., Loberg, E. M., Birkeland, K.. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Scand J Gastroenterol; 2009.
6. Bugianesi, E., Gentilcore, E., Manini, R., Natale, S., Vanni, E., Villanova, N., David, E., Rizzetto, M., Marchesini, G.. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol; May 2005.

2) Comparazione: Dovrebbero [Inibitori del DPP4] rispetto a [placebo] essere utilizzati per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]

Setting: Adulti con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Sitagliptin (follow up: mediana 6 mesi; valutato con: MRI-PDFP)¹²³									
3	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante ^c	serio ^c	non importante	nessuno	3 studi sul Sitagliptin hanno incluso circa 200 pazienti con diabete tipo2 o prediabete trattati per una mediana di 6 mesi. Sitagliptin non ha mostrato effetto significativo sul contenuto di grasso epatico, effetto neutro sul peso e transaminasi.	⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE
Vidagliptin (follow up: 6 mesi; valutato con: MRI)⁴									
1	studi randomizzati	serio ^{b,d}	non importante	serio ^e	non importante	nessuno	In 44 pazienti con DMT2 ben compensati in trattamento con metformina randomizzati a Vidagliptin o placebo si osservava una riduzione del grasso epatico in media del 27% nei pazienti del gruppo trattati (rispetto a nessuna riduzione del gruppo placebo). Piccola, ma significativa, riduzione delle ALT (7UI/mL). Nessun effetto su peso corporeo.	⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. assenza di allocation concealment
- b. breve follow-up (“selective reporting”) (“other biases”)
- c. diverse popolazioni in studio, diversi protocolli e follow-up
- d. scarsa numerosità con ampi IC de i risultati
- e. popolazione specifica: pazienti con DMT2 in compenso in terapia con metformina (applicabilità)

References(

1. Yan, J., Yao, B., Kuang, H., Yang, X., Huang, Q., Hong, T., Li, Y., Dou, J., Yang, W., Qin, G., Yuan, H., Xiao, X., Luo, S., Shan, Z., Deng, H., Tan, Y., Xu, F., Xu, W., Zeng, L., Kang, Z., Weng, J.. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: The effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology; Jun 2019.
2. Cui, J., Philo, L., Nguyen, P., Hofflich, H., Hernandez, C., Bettencourt, R., Richards, L., Salotti, J., Bhatt, A., Hooker, J., Haufe, W., Hooker, C., Brenner, D. A., Sirlin, C. B., Loomba, R.. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. J Hepatol; Aug 2016.
3. Deng, X. L., Ma, R., Zhu, H. X., Zhu, J.. Short article: A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol; Mar 2017.
4. Macauley, M., Hollingsworth, K. G., Smith, F. E., Thelwall, P. E., Al-Mrabeh, A., Schweizer, A., Foley, J. E., Taylor, R.. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. J Clin Endocrinol Metab; Apr 2015.

3) **Comparazione:** Dovrebbero [Agonisti del Recettore del GLP-1] rispetto a [placebo] essere utilizzati per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]

Setting: Adulti diabetici con NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Agonisti del Recettore del GLP-1]	[placebo]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

LEAN trial - Efficacia e sicurezza di Liraglutide in pazienti sovrappeso con NASH: Endpoint: risoluzione della NASH (follow up: 48 settimane; valutato con: Biopsia epatica)¹

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	9/23 (39.1%)	2/22 (9.1%)	RR 4.3 (1.0 a 17.7)	300 più per 1.000 (da 0 meno a 1.000 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--------------	-------------	-------------------------------	---	------------------	------------

4 trials con Liraglutide - RCTs (follow up: mediana 6 mesi; valutato con: Imaging o esami di laboratorio)¹²³⁴⁵

4	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio	nessuno	4 RCT includenti circa 2000 pazienti: quando comparata a placebo o terapia di riferimento liraglutide riduce il grasso epatico, le transaminasi, il peso corporeo e HbA1c. In una metanalisi degli RCT ha mostrato migliorare ALT (dato perso dopo aggiustamento per riduzione del peso corporeo e della Hba1c)			⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-------	---------	---	--	--	---------------	----------------

Trial fase 2 Semaglutide sottocutanea in Pz con NASH (follow up: 79 settimane; valutato con: Risoluzione della NASH (biopsia))⁶

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	77/172 (44.8%)	10/58 (17.2%)	HR 2.596 (1.600 a 4.212)	216 più per 1.000 (da 89 più a 377 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	---------------	------------------------------------	---	------------------	------------

Trial fase 2 - Semaglutide sottocutanea in pz Con NASH (follow up: 79 settimane; valutato con: miglioramento fibrosi senza peggioramento della steatoepatite (biopsia))⁶

1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	71/172 (41.3%)	19/58 (32.8%)	HR 1.260 (0.783 a 2.028)	66 più per 1.000 (da 60 meno a 225 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	---------------	------------------------------------	---	---------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. scarsa numerosità

- b. assenza di allocation concealment, e blinding
- c. studio di fase 2 (ridotta generalizzabilità)
- d. Intervallo di confidenza della stima dell'effetto ampio con attraversamento della linea di equivalenza.

References

1. Armstrong, M. J., Gaunt, P., Aithal, G. P., Barton, D., Hull, D., Parker, R., Hazlehurst, J. M., Guo, K., team, Lean, trial, Abouda, G., Aldersley, M. A., Stocken, D., Gough, S. C., Tomlinson, J. W., Brown, R. M., Hubscher, S. G., Newsome, P. N.. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*; Feb 13 2016.
2. Yan, J., Yao, B., Kuang, H., Yang, X., Huang, Q., Hong, T., Li, Y., Dou, J., Yang, W., Qin, G., Yuan, H., Xiao, X., Luo, S., Shan, Z., Deng, H., Tan, Y., Xu, F., Xu, W., Zeng, L., Kang, Z., Weng, J.. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: The effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*; Jun 2019.
3. Frossing, S., Nylander, M., Chabanova, E., Frystyk, J., Holst, J. J., Kistorp, C., Skouby, S. O., Faber, J.. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*; Jan 2018.
4. Feng, W., Gao, C., Bi, Y., Wu, M., Li, P., Shen, S., Chen, W., Yin, T., Zhu, D.. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*; Aug 2017.
5. Armstrong, M. J., Houlihan, D. D., Rowe, I. A., Clausen, W. H., Elbrond, B., Gough, S. C., Tomlinson, J. W., Newsome, P. N.. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*; Jan 2013.
6. P.N. Newsome, K. Buchholtz, K. Cusi, M. Linder, T. Okanoue, V. Ratziu, A.J. Sanyal, A.-S. Sejling, and S.A. Harrison, for the NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *NEJM*; 2021.

4) **Comparazione:** Dovrebbero [Inibitori del SGLT-2] rispetto a [placebo o terapia standard] essere utilizzati per [migliorare danno epatico e outcomes epatici]

Setting: Pazienti con DMT2 e NAFLD

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
RCTs SGLT-2 inibitori: Empaglifozin (n:2), Dapaglifozin: (n:3); canaglifozin (n:3) o ipraglifozin (n:1) (follow up: mediana 6 mesi; valutato con: ALT e/o imaging)¹²³⁴⁵⁶⁷⁸⁹									
9	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	serio	nessuno	In totale gli RCT hanno arruolato circa 1600 pazienti con DMT2. In tutti gli studi si rducevano le transaminasi, il grasso epatico valutato con imaging ed il peso corporeo (tranne che in un RCT in cui il grasso epatico non si modificava a controllo RM). ¹⁰	⊕⊕○○ ^c BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. numerosità campionaria a volte piccola con ampi IC dei risultati
- b. breve periodo di follow-up, inadeguato per la valutazione dell'outcome
- c. abbassato due livelli per 1: follow up inadeguato e 2: imprecisione dei risultati

References

1. Wilding, J. P., Charpentier, G., Hollander, P., Gonzalez-Galvez, G., Mathieu, C., Vercruyse, F., Usiskin, K., Law, G., Black, S., Canovatchel, W., Meininger, G.. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*; Dec 2013.
2. Shimizu, M., Suzuki, K., Kato, K., Jojima, T., Iijima, T., Murohisa, T., Iijima, M., Takekawa, H., Usui, I., Hiraishi, H., Aso, Y.. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*; Feb 2019.
3. Sattar, N., Fitchett, D., Hantel, S., George, J. T., Zinman, B.. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Diabetologia*; Oct 2018.
4. Leiter, L. A., Forst, T., Polidori, D., Balis, D. A., Xie, J., Sha, S.. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*; Feb 2016.
5. Kuchay, M. S., Krishan, S., Mishra, S. K., Farooqui, K. J., Singh, M. K., Wasir, J. S., Bansal, B., Kaur, P., Jevalikar, G., Gill, H. K., Choudhary, N. S., Mithal, A.. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care*; Aug 2018.
6. Ito, D., Shimizu, S., Inoue, K., Saito, D., Yanagisawa, M., Inukai, K., Akiyama, Y., Morimoto, Y., Noda, M., Shimada, A.. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care*; Oct 2017.
7. Eriksson, J. W., Lundkvist, P., Jansson, P. A., Johansson, L., Kvarnstrom, M., Moris, L., Miliotis, T., Forsberg, G. B., Riserus, U., Lind, L., Oscarsson, J.. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*; Sep 2018.
8. Cusi, K., Bril, F., Barb, D., Polidori, D., Sha, S., Ghosh, A., Farrell, K., Sunny, N. E., Kalavalapalli, S., Pettus, J., Ciaraldi, T. P., Mudaliar, S., Henry, R. R.. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; Nov 16 2019.
9. Bolinder, J., Ljunggren, O., Kullberg, J., Johansson, L., Wilding, J., Langkilde, A. M., Sugg, J., Parikh, S.. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*; Mar 2012.
10. Bolinder, J., Ljunggren, O., Johansson, L., Wilding, J., Langkilde, A. M., Sjostrom, C. D., Sugg, J., Parikh, S.. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*; Feb 2014.

PICO 8 - Nei pazienti adulti con NASH candidati al trapianto di fegato, la valutazione delle comorbidità cardiometaboliche nelle fasi pre- e post-trapianto finalizzate a ridurre le complicanze cardiovascolari dovrebbe essere differente rispetto a pazienti con malattia di fegato da altra eziologia?

1) Comparazione: Dovrebbe [accurata valutazione del rischio vascolare da team multidisciplinare] rispetto a [standard di cura] essere utilizzata in [pazienti con NASH candidati a trapianto epatico]

Setting: pazienti con NASH candidati a trapianto epatico

Bibliografia:

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[accurata valutazione del rischio vascolare da team multidisciplinare]	[standard di cura]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Wang X 2014 - Metanalisi di 6 studi sugli eventi cardiovascolari in pazienti post-trapianto di fegato per NASH a confronto con altre etiologie (valutato con: nr eventi CV)¹

6	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	30/482 (6.2%)	74/1816 (4.1%)	OR 1.65 (1.01 a 2.70)	25 più per 1.000 (da 0 meno a 62 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	----------------	---------------------------------	---	---------------------	------------

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Spiegazioni

a_report degli eventi CV post-trapianto e non dell'effetto della valutazione del rischio CV pre-trapianto sulla mortalità_

References

1. Wang, X., Li, J., Riaz, D. R., Shi, G., Liu, C., Dai, Y.. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol; Mar 2014.

PICO 9 - Nei pazienti adulti con NASH e obesità severa, candidati al trapianto di fegato, qual è l'efficacia della chirurgia bariatrica sugli outcome pre e post-trapianto rispetto al non eseguire la chirurgia bariatrica?

Comparazione: Dovrebbe [Chirurgia bariatrica] rispetto a [standard di cura] essere utilizzata in [pazienti con NASH candidati a trapianto di fegato]

Setting: obesi patologici con NASH

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Nel peri-trapianto (valutato con: Morbidità/Mortalità)

4 1,2,3,4	studi osservazionali	serio ^a	serio ^b	serio ^c	serio	nessuno	L'obesità è il principale fattore di rischio di mortalità in lista trapianto. La sicurezza e l'efficacia non sono ben stabilite, la mortalità è più bassa nei non cirrotici (0.3%) rispetto a cirrotici compensati (0.9%) e scompensati (16.3%). Le comorbidità metaboliche migliorano ma vi sono più complicazioni postoperatorie rispetto alla popolazione generale.	⊕○○○ MOLTO BASSA	NON IMPORTANTE
--------------	----------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------	---------	--	------------------------	-------------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. serie differenti, scarse numerosità con ampi IC dei risultati
- b. Esiti indiretti
- c. popolazioni in studio eterogenee

References

1. Takata, M. C., Campos, G. M., Ciovica, R., Rabl, C., Rogers, S. J., Cello, J. P., Ascher, N. L., Posselt, A. M.. Laparoscopic bariatric surgery improves candidacy in morbidly obese patients awaiting transplantation. Surg Obes Relat Dis; Mar-Apr 2008.
2. Mosko, J. D., Nguyen, G. C.. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol; Oct 2011.
3. Lin, M. Y., Tavakol, M. M., Sarin, A., Amirkiai, S. M., Rogers, S. J., Carter, J. T., Posselt, A. M.. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. Surg Obes Relat Dis; Sep-Oct 2013.
4. Dziodzio, T., Biebl, M., Ollinger, R., Pratschke, J., Denecke, C.. The role of bariatric surgery in abdominal organ transplantation-the next big challenge?. Obes Surg; Oct 2017.

PICO 10 - Nella popolazione adulta gli score non invasivi e le metodiche di imaging sono utili per la diagnosi di NAFLD?

Comparazione: Dovrebbe [Fatty liver index] rispetto a [biopsia epatica/ecografia] per [rilevare la steatosi epatica nella popolazione generale]

Setting: Popolazione generale degli adulti

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[Fatty liver index]	[biopsia epatica/ecografia]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Bedogni 2006 - Fatty liver index (valutato con: Ecografia)¹

1	studi osservazionali	non importante	serio	serio	non importante	certezza degradata perché studi osservazionali ^a	Studio su 228 pazienti con steatosi ecografica vs 268 senza steatosi ecografica. FLI≤30 predice assenza di steatosi (fattore di verosimiglianza negativo: 0.2) e FLI>=60 predice presenza di steatosi (fattore di verosimiglianza positivo: 4.3)	⊕○○○ MOLTO BASSA	NON IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	-------	-------	----------------	---	--	---------------------	----------------

Fedchuk 2014 (valutato con: Biopsia epatica)²

1	studi osservazionali	serio	non importante	non importante	non importante	certezza degradata perché studi osservazionali ^a	Coorte retrospettiva di 324 pazienti sottoposti a biopsia per sospetta steatosi. AUROC per diagnosi steatosi >5% 0.83	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	-------	----------------	----------------	----------------	---	---	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., Tiribelli, C.. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol; Nov 2 2006.
2. Fedchuk, L., Nascimbeni, F., Pais, R., Charlotte, F., Housset, C., Ratzu, V., Group, Lido, Study. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther; Nov 2014.

2) Comparazione: Dovrebbe [Ecografia epatica] rispetto a [biopsia] essere utilizzata per [rilevare steatosi epatica nella popolazione generale]

Setting: popolazione generale adulti

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Hernaes 2011 - Metanalisi di 44 lavori - 2815 pazienti popolazione generale (valutato con: Biopsia epatica)¹									
44	studi osservazionali	serio ^{a,b}	serio	non importante	non importante	certezza degradata perché studi osservazionali ^c	sensibilità aggregata di 84.8% (95%CI: 79.5-88.9), specificità aggregata di 93.6% (95%CI: 87.2-97.0, AUROC: 0.93 per la diagnosi di steatosi>20%	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. selection bias

b. diverse popolazioni

c. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Hernaes, R., Lazo, M., Bonekamp, S., Kamel, I., Brancati, F. L., Guallar, E., Clark, J. M.. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology; Sep 02 2011.

3) Comparazione: Dovrebbe [Risonanza Magnetica] rispetto a [biopsia epatica] essere utilizzata per [quantizzazione della steatosi epatica]

Setting: popolazione generale adulta

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Gu J 2019 - Metanalisi di 6 studi - 635 pazienti (valutato con: biopsia epatica)¹

6	studi osservazionali	non importante	non importante	serio	non importante	certezza degradata perché studi osservazionali ^a	AUROC per diagnosi di steatosi: >=5% : 0.98 - Sens 0.93 (0.86-0.97) - Spec 0.82 (0.82-0.98); >=33% : 0.91- Sens 0.74 (0.66-0.80) - Spec 0.90 (0.85-0.93); >=66% : 0.90 - Sens 0.74 (0.64-0.82) - Spec 0.87 (0.83-0.91)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	-------	----------------	---	---	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Gu, J., Liu, S., Du, S., Zhang, Q., Xiao, J., Dong, Q., Xin, Y.. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur Radiol; Jul 2019.

4) **Comparazione:** Dovrebbe [Controlled Attenuation Parameter - CAP] rispetto a [Biopsia epatica] per [diagnosticare e quantizzare steatosi epatica]

Setting: popolazione generale adulta

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Pu 2019 - Metanalisi di 9 studi - 1297 pazienti (valutato con: biopsia epatica)¹

9	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	certezza degradata perché studi osservazionali ^c	CAP ha dimostrato accuratezza diagnostica in soggetti sottoposti a biopsia epatica per sospetta NAFLD: sensibilità 0.87 (0.84-0.90), specificità 0.90 (0.85-0.96); AUROC 0.96 per ogni grado di steatosi	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---	--	---------------------	------------

Caussy 2019 - CAP vs MRI per diagnosi di steatosi (valutato con: Risonanza magnetica)²

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio	certezza degradata perché studi osservazionali ^c	CAP ha buona performance diagnostica rispetto ad MRI (AUC 0.80 - 95%CI: 0.70-0.90)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	-------	---	--	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. Studi valutati con QADAS2 declassato di un livello
- b. IC dei risultati ampi.
- c. a. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Pu, K., Wang, Y., Bai, S., Wei, H., Zhou, Y., Fan, J., Qiao, L.. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol; Apr 8 2019.
2. Caussy, C., Alquraish, M. H., Nguyen, P., Hernandez, C., Cepin, S., Fortney, L. E., Ajmera, V., Bettencourt, R., Collier, S., Hooker, J., Sy, E., Rizo, E., Richards, L., Sirlin, C. B., Loomba, R.. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. Hepatology; Apr 2018.

PICO 11- Nella popolazione adulta con fattori di rischio metabolici, gli score non invasivi, la stiffness epatica ed i metodi di imaging sono utili per la diagnosi di fibrosi epatica avanzata?

Comparazione: Dovrebbero [tests non invasivi] rispetto a [nessun test] essere utilizzati per [diagnosticare fibrosi avanzata]

Setting: popolazione generale adulta

Bibliografia: ¹

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Harris 2017 - Metanalisi di 19 lavori - 11 test non invasivi (valutato con: biopsia/imaging)¹⁵

19	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio	certezza degradata perché studi osservazionali ^a	La prevalenza della fibrosi avanzata dipende dai fattori di rischio delle coorti incluse	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	-------	---	--	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Per studi osservazionali la qualità delle prove parte da BASSA (vedi MM ISS pag. 39, https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf)

References

1. Harris, R., Harman, D. J., Card, T. R., Aithal, G. P., Guha, I. N.. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; Apr 2017.

APPENDICE 3

Conflitto di Interessi

(eventuali consulenze, funding, advisory boards, speakers' bureaus, invited speeches, travel grants, stock options relativi alle industrie farmaceutiche/di diagnostica interessate all'oggetto della Linea Guida).

Disclosures:

- **Giulio Marchesini:** ha partecipato in advisory boards NAFLD di Astra-Zeneca, Pfizer, Gilead, Novartis e ricevuto onorari per conferenze da Eli Lilly.
- **Elisabetta Bugianesi:** Consulenze occasionali per Gilead, BMS, Boehringer, Intercept, Innova, Novo Nordisk.
- **Patrizia Burra:** ha ricevuto onorari per collaborazioni scientifiche occasionali da Biotest, Kedrion e Chiesi Farmaceutici.
- **Fabio Marra:** Abbvie, Allergan, AstraZeneca, Menarini, Novartis, Novo Nordisk: onorari per consulenze; Gilead: letture sponsorizzate, onorari per consulenze; Intercept: letture sponsorizzate.
- **Luca Miele:** Advisory Board, Consulenze, Letture sponsorizzate: Alfa-Sigma, Boehringer-Ingelheim, BMS, Echosens, Galmed, Gilead Sciences, IBSA, Intercept, MEDA, MyGenomics, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, ProLon, Promethera, Rottapharm-Madaus, Siemens Healthineers, Synageva
- **Anna Alisi:** nulla da dichiarare.
- **Piero Vajro:** nulla da dichiarare.
- **Mario Masarone:** Gilead: travel grants, letture sponsorizzate; Abbvie: travel grants, letture sponsorizzate, advisory boards.
- **Salvatore Petta:** Advisor e/o letture per Abbvie, Gilead, Intercept and Pfizer
- **Marcello Persico:** consulenze per Abbvie e Gilead
- **Gianluca Svegliati-Baroni:** nulla da dichiarare
- **Luca Valenti:** Letture sponsorizzate: MSD, Gilead, AlfaSigma, AbbVie; Consulenze: Gilead, Pfizer, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Intercept pharmaceuticals, Diatech Pharmacogenetics, IONIS; Funding ricerca: Gilead
- **Massimo Federici:** nulla da dichiarare
- **Francesco Purrello:** nulla da dichiarare
- **Ferdinando Carlo Sasso:** Advisory Boards: Boehringer, Ely-Lilly. Consulenza scientifica e/o letture sponsorizzate: Jansen, Roche Diagnostics, Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Astrazeneca.
- **Giovanni Targher:** nulla da dichiarare
- **Luca Busetto:** nulla da dichiarare
- **Maria Letizia Petroni:** nulla da dichiarare
- **Ferruccio Santini:** consulenze, funding per ricerca, travel grants da compagnie impegnate nella diagnosi e/o terapia dell'obesità e patologie correlate: AstraZeneca, Aegerion Pharmaceuticals, Amryt, Bioltalia, Bruno farmaceutici and Novo Nordisk.
- **Calogero Cammà:** nulla da dichiarare.

- **Agostino Colli:** nulla da dichiarare.

Modalità di gestione degli eventuali conflitti di interessi:

Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi (COI) adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG.

Sono stati assegnati tre livelli di potenziale conflitto:

- 1) Assente, minimo o insignificante.
- 2) Potenzialmente rilevante
- 3) Rilevante

Ad ogni livello di potenziale conflitto sono state decise le successive misure da intraprendere:

- 1) in caso di conflitto “assente, minimo o insignificante”: Nessuna (piena partecipazione ai lavori).
- 2) In caso di conflitto “potenzialmente rilevante”:
 - a) Piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell’interesse nel documento finale della linea guida.
 - b) Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente all’interesse dichiarato e nella relativa decisione).
- 3) In caso di conflitto “Rilevante”:
 - a) Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente l’interesse dichiarato e nella relativa decisione).
 - b) Esclusione totale dai lavori.

In base alle risposte fornite nessun membro del panel ha dichiarato conflitti di natura “rilevante” tali da condurli all’esclusione dal panel (3b). Inoltre, si è deciso, per non intaccare la qualità delle raccomandazioni, che i singoli membri del panel che avessero un COI riguardante un particolare aspetto, si astenessero dal partecipare al processo decisionale (2b).

In particolare, in presenza di un conflitto di interesse potenzialmente rilevante o rilevante e relativamente alla materia del conflitto, il membro del panel si è astenuto dalla partecipazione alla stesura del quesito PICO e dalla successiva votazione della forza della raccomandazione.

Se facenti parte dell’authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione, i membri del panel si sono astenuti dalla specifica votazione della forza della raccomandazione.

Nei casi nei quali vi era controversia sull’entità di un conflitto di interesse di uno dei membri, il panel ha discusso apertamente il problema e la decisione finale di includere l’esperto nella formulazione della raccomandazione è stata presa a maggioranza dopo votazione a cui non partecipava il soggetto con potenziale conflitto.

Finanziamenti esterni:

Nessuno; non vi sono stati sponsor istituzionali né commerciali.

Appendice 4

Tabella supplementare: percentuale di accordo tra i membri del panel sulla formulazione delle raccomandazioni (espressa con votazione).

Quesiti PICO e relative raccomandazioni	% Agreement
1) PICO 1 - Nei pazienti adulti con NAFLD, gli score non invasivi, i marker sierici, l'elastometria epatica e i metodi di <i>imaging</i> dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di NASH?	
1.1) Nei pazienti con NAFLD, si suggerisce di utilizzare la biopsia epatica per la diagnosi di NASH perché è più accurata rispetto ai test non invasivi (Forza Raccomandazione: Condizionata - Qualità evidenze: Moderata)	100
2) PICO 2 - Nei pazienti adulti con NAFLD, gli score non invasivi, i marker sierici, l'elastometria epatica e i metodi di <i>imaging</i> dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per la diagnosi di fibrosi avanzata?	
2.1) Nei pazienti con NAFLD, si raccomanda di utilizzare semplici <i>score</i> non invasivi, ovvero il <i>Fibrosis-4 score</i> (FIB-4) e il <i>NAFLD Fibrosis Score</i> (NFS) e la misurazione della rigidità epatica (<i>Liver Stiffness Measurement</i> - LSM), mediante elastografia transitoria, per identificare i casi di NAFLD a basso rischio di fibrosi avanzata, perché hanno un'accuratezza accettabile rispetto alla biopsia epatica (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenze Alta)	95.2
2.2) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce l'esecuzione in sequenza di un semplice <i>score</i> non invasivo come FIB-4 o NFS in combinazione con tecniche di <i>imaging</i> come LSM mediante elastografia transitoria come test di triage per escludere la fibrosi avanzata risparmiando ulteriori test (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Moderata)	100
2.3) Nei pazienti con NAFLD, sebbene l'elastografia in risonanza magnetica (<i>Magnetic Resonance Elastography</i> - MRE) sia il metodo non invasivo più accurato per la stima della fibrosi epatica, il suo utilizzo non è suggerito nella pratica clinica, essendo costosa e molto raramente disponibile, ma rimane suggerito negli studi clinici (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenze Moderata).	100
3) PICO 3 Nei pazienti adulti con NAFLD, i punteggi non invasivi, l'elastometria epatica e i metodi di <i>imaging</i> dovrebbero essere utilizzati in sostituzione della biopsia epatica per prevedere gli eventi fegato-correlati?	
3.1) Nei pazienti con NAFLD, l'utilizzo dei marcatori non invasivi è suggerito per escludere la progressione della fibrosi epatica perché hanno una accuratezza accettabile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata)	85.7

3.2) Nei pazienti con NAFLD, l'utilizzo dei marcatori non invasivi è suggerito per predire il rischio di insorgenza di eventi generali e fegato-correlati e della mortalità perché hanno una accettabile (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)	95.2
4) PICO 4 - Nei pazienti adulti con NAFLD, i test genetici dovrebbero essere utilizzati in aggiunta ai test usuali per prevedere la gravità del danno epatico istologicamente valutato e gli esiti fegato-correlati?	
4.1) Nei pazienti con NAFLD la valutazione del profilo genetico di rischio per personalizzare la stratificazione del rischio di NAFLD-HCC è suggerita nei centri di riferimento e dovrebbe essere oggetto di ampi studi prospettici (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)	95.2
4.2) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce che le varianti genetiche di rischio siano valutate negli studi clinici per la stratificazione della progressione del rischio di malattia e la sub-fenotipizzazione della NAFLD (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).	100
5) PICO 5 - Nei pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia della perdita di peso sul danno epatico valutato istologicamente e sugli <i>outcome</i> epatici rispetto a nessun intervento?	
5.1) Si suggerisce che i soggetti con NAFLD, inclusi quelli con <i>lean</i> -NAFLD (non obesa), siano coinvolti in programmi di correzione dello stile di vita mirati a una dieta sana e all'attività fisica abituale per una perdita di peso del 10%, associata a un miglioramento dell'istologia, inclusa la fibrosi (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Alta).	100
5.2) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce che l'approccio dietetico sia mirato a favorire l'aderenza ai principi della dieta Mediterranea, compreso un ridotto apporto di zuccheri raffinati e industriali, che sono stati associati alla riduzione del contenuto di grassi epatici e alla riduzione del rischio cardiovascolare (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Alta).	100
5.3) In pazienti non cirrotici con NAFLD si suggerisce di evitare anche un consumo modesto di alcol (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa), mentre la totale astinenza è indicata in pazienti con NAFLD e cirrosi epatica (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Alta).	100
5.4) Nei pazienti con NAFLD si suggerisce di svolgere sistematicamente attività fisica di qualsiasi tipo, così come di limitare la sedentarietà, al fine di ridurre il grasso epatico,	100

indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Alta)	
5.5) Nei soggetti obesi affetti da NAFLD, per ridurre la severità della malattia epatica, si raccomanda la perdita di peso attraverso programmi di stile di vita intensivi e/o farmacoterapia e/o chirurgia bariatrica (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Alta)	100
6) PICO 6 - In pazienti adulti con NAFLD, qual è l'efficacia del trattamento farmacologico, rispetto a nessun intervento farmacologico, sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome clinici correlati alla malattia di fegato?	
6.1) Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso del pioglitazone per determinare miglioramento della NASH e della fibrosi epatica, anche se il farmaco è off-label e il rapporto rischio/beneficio correlato agli effetti collaterali del pioglitazone deve essere discusso con ciascun paziente (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).	100
6.2) Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso della vitamina E per determinare miglioramento della NASH e della fibrosi epatica, anche se i rischi e i benefici dovrebbero essere discussi con ciascun paziente (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).	100
6.3) In pazienti con NASH non si suggerisce l'uso dell'acido ursodesossicolico (UDCA) a dosi standard o elevate per trattare la NASH e la fibrosi poiché inefficace (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata)	100
6.4) Nei pazienti con NASH si suggerisce l'uso dell'acido obeticolico perché può determinare miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della NASH; tuttavia il suo utilizzo è in attesa di approvazione da parte delle Agenzie Regolatorie, che hanno richiesto di ulteriori dati di sicurezza ed efficacia (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).	100
7) PICO 7 - Nei pazienti adulti con NAFLD e diabete mellito di tipo 2, qual è l'efficacia del trattamento ipoglicemizzante sul danno epatico valutato istologicamente e sugli outcome correlati alla malattia di fegato?	
<ul style="list-style-type: none"> 7.1) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, si suggerisce l'uso del pioglitazone per trattare la malattia di fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata). 	95.2
7.2) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso della metformina per il trattamento specifico della malattia	100

epatica, anche se il farmaco è sicuro per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).	
7.3 Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso dei DPP-4 inibitori per il trattamento specifico della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).	95.2
7.4) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, nonostante dati preliminari ne indichino la capacità di indurre miglioramento del danno epatico, l'utilizzo degli agonisti del recettore GLP-1 non è specificamente suggerito per il trattamento della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).	100
7.5) Nei pazienti con T2DM e NAFLD/NASH, non si suggerisce l'uso di inibitori di SGLT-2 per il trattamento specifico della malattia epatica, anche se sicuri per il fegato (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa).	95.2
8) PICO 8 - Nei pazienti adulti con NASH candidati al trapianto di fegato, la valutazione delle comorbidità cardiometaboliche nelle fasi pre- e post-trapianto finalizzate a ridurre le complicanze cardiovascolari dovrebbe essere differente rispetto a pazienti con malattia di fegato da altra eziologia?	
8.1) In pazienti candidati al trapianto di fegato con cirrosi epatica scompensata secondaria a NASH e nella NASH-HCC, entrambe a rischio particolarmente elevato di sviluppare eventi cardiovascolari, si suggerisce una valutazione multidisciplinare dei fattori di rischio da parte di un team che includa un cardiologo dei trapianti e un anestesista dei trapianti, in assenza di algoritmi universalmente validati (Forza Raccomandazione Debole - Qualità evidenza Alta)	95.2
8.2) Nei pazienti con NASH sottoposti a valutazione per trapianto di fegato si suggerisce uno screening appropriato per ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia, ed il trattamento intensivo di tali disordini mentre in lista d'attesa, al fine di ridurre gli eventi ed il tasso di de-listing (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Alta)	95.2
8.3) In pazienti con cirrosi epatica scompensata secondaria a NASH, o con NASH-HCC, ed obesità patologica (indice di massa corporea ≥ 40 kg/m ²) si suggerisce che l'inserimento in lista sia su base altamente individualizzata, soprattutto in presenza di diabete, considerando comunque come l'obesità da sola non costituisca una controindicazione al trapianto di fegato. (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)	100

<p>9) PICO 9 - Nei pazienti adulti con NASH e obesità severa, candidati al trapianto di fegato, qual è l'efficacia della chirurgia bariatrica sugli <i>outcome</i> pre e post-trapianto rispetto al non eseguire la chirurgia bariatrica?</p>	
<p>9.1) In pazienti con obesità severa nel contesto del trapianto di fegato, si suggerisce che interventi di chirurgia bariatrica possano migliorare gli <i>outcome</i>, anche nei pazienti con cirrosi epatica scompensata a rischio più elevato di morbidità e mortalità, anche se troppo pochi dati sono disponibili per definire il timing della procedura prima, durante o dopo il trapianto (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Bassa)</p>	95.2
<p>10) PICO 10 - Nella popolazione adulta gli score non invasivi e le metodiche di <i>imaging</i> sono utili per la diagnosi di NAFLD?</p>	
<p>10.1) Negli studi di popolazione per la diagnosi di steatosi si raccomanda l'utilizzo di score non invasivi quale il Fatty Liver Index - FLI (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Alta)</p>	100
<p>10.2) Nella popolazione adulta, per la diagnosi della NAFLD si raccomanda l'utilizzo dell'ecografia (US) come procedura diagnostica di prima linea, poiché ha un'elevata precisione per diagnosi di steatosi moderata-grave e fornisce anche informazioni diagnostiche aggiuntive (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Alta)</p>	100
<p>10.3) Nella popolazione adulta, per una stima quantitativa del grasso epatico si raccomanda l'uso della 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) come standard di riferimento negli studi clinici, ma il suo utilizzo non è raccomandato nella pratica clinica perché costosa e non ampiamente disponibile (Forza Raccomandazione Forte - Qualità evidenza Moderata)</p>	100
<p>10.4) Nella popolazione adulta si suggerisce l'utilizzo del Controlled Attenuation Parameter (CAP) come strumento alternativo per la valutazione non invasiva e il follow-up della steatosi, ma sono necessari più dati per stabilirne definitivamente il ruolo (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata).</p>	100
<p>11) Nella popolazione adulta con fattori di rischio metabolici, gli score non invasivi, la elastometria epatica ed i metodi di <i>imaging</i> sono utili per la diagnosi di fibrosi epatica avanzata??</p>	
<p>11.1) Negli individui adulti con uno o più componenti della sindrome metabolica, si suggerisce la combinazione di marcatori non invasivi di fibrosi epatica per aiutare a migliorare l'invio dei pazienti con fibrosi avanzata dall'assistenza primaria a quella</p>	100

specialistica, riducendo anche i costi di gestione (Forza Raccomandazione Condizionata - Qualità evidenza Moderata)	
Totale	98.15