

La steatosi epatica, una patologia emergente

Carlo De Bac

Professore Emerito di Malattie Infettive
Università degli Studi "La Sapienza", Roma

La steatosi epatica su base non alcolica è un problema emergente cui dedicare impegno e risorse. Spesso asintomatica, gli elementi su cui si basa l'individuazione sono l'aumento stabile delle transaminasi e l'aspetto ecografico cosiddetto "del fegato riflettente".

Tentare di limitare e/o ridurre il grado di una steatosi epatica rappresenta un obiettivo fondamentale di prevenzione primaria

L'accumulo di grasso nel fegato in soggetti non dediti al consumo di alcol è un'evenienza in grado di provocare ripercussioni gravi sulla normale struttura dell'organo. Sono infatti in continuo aumento i casi di NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) o steatosi epatica semplice e di NASH (non alcoholic steatohepatitis), una forma cronica progressiva in grado di portare alla cirrosi e all'epatocarcinoma, per cui sono necessarie terapie continue, se non addirittura il trapianto di fegato.

La steatosi epatica può interessare soggetti non bevitori che vengono abitualmente selezionati per un aumento degli enzimi epatici (transaminasi), in ordine di significatività ALT, AST e gamma-GT o per un particolare aspetto ecografico denominato "fegato riflettente".

La steatosi è solitamente secondaria ad altre malattie metaboliche - quindi generali - e in questi casi si associa ad altre manifestazioni patologiche (ipertensione arteriosa, obesità, coronaropatie) o del solo fegato, ma sono frequentemente segnalati casi apparentemente autonomi.

I soggetti con steatosi appartengono infatti a categorie diverse: senza altre patologie, con diabete di tipo 2, con sindrome metabolica, con infezione da virus dell'epatite C, con infezione da virus HIV trattata con terapia anti-retrovirale, sottoposti a lunghe terapie con farmaci epatotossici.

■ **Assenza di altre patologie:** in una certa percentuale di soggetti, variabile in base a fattori di diverso genere, si arriva alla scoperta di un accu-

mulo di grasso nel fegato (NAFLD) non associato ad altre condizioni patologiche. La diagnosi non è semplice, dato che abitualmente viene posta in occasione di un'ecografia addominale, che segnala un'aumentata riflettenza dell'organo o di un'elevazione transitoria o persistente delle transaminasi. Si tratta di soggetti asintomatici, in discreto stato di salute, per lo più maschi, in modesto sovrappeso, ma con un Body Mass Index (BMI) entro valori normali, con glicemia e test di tolleranza al glucosio normali, ma con eventuale ridotta sensibilità all'insulina, assetto lipidico ai limiti alti o di poco superiori alla norma. La presenza di grasso nelle cellule epatiche viene confermata dall'esame istologico di un frammento ottenuto con biopsia.

■ **Diabete di tipo 2:** soprattutto se non controllato, si accompagna quasi obbligatoriamente a NAFLD o NASH, per la concomitanza delle anomalie metaboliche che creano le condizioni per l'accumulo di grasso nel fegato.

■ **Sindrome metabolica:** essendo caratterizzata dal manifestarsi di condizioni quali obesità, iperlipidemia, ipertensione arteriosa e ridotta sensibilità all'insulina, esiste un rischio almeno triplicato di diabete e soprattutto di accumulo di grasso nei compartimenti viscerali, arterie, quindi arteriosclerosi e fegato, da cui ne derivano NAFLD e NASH.

■ **Infezione da virus dell'epatite C:** da tempo era stato segnalato in corso di epatite cronica C un aumento più o meno consistente di grasso nelle cellule epatiche. In recenti con-

tributi questa evenienza tende a essere attribuita all'azione diretta del virus, soprattutto di alcuni genotipi virali, principalmente il 3. Viene anche prospettato che la steatosi da un lato favorisca la progressione in fibrosi e dall'altro rappresenti un ostacolo alla risposta alle terapie antivirali, interferone e ribavirina.

■ **Infezione da virus HIV:** in corso di infezione da HIV è frequente l'accumulo di grasso nel fegato sia spontaneo sia in seguito alla terapia anti-retrovirale.

■ **Terapie:** un'altra causa importante di steatosi è dovuta ai farmaci, ma è chiaro che il riconoscimento della loro responsabilità ne comporta la sospensione con la reversibilità del danno. Tra i farmaci più segnalati vanno annoverati i corticosteroidi, gli estrogeni sintetici, l'amiodarone, la nifedipina, tutte molecole che abitualmente sono impiegate in terapie di lungo periodo, ciò potrebbe rappresentare una controindicazione alla sospensione, quando il trattamento venga giudicato essenziale e in assenza di alternative.

■ Epidemiologia

L'epidemiologia delle malattie epatiche ha subito negli ultimi anni modificazioni significative. Le forme virali sono in progressiva diminuzione per l'estensione della vaccinazione anti-epatite B nei soggetti con età <12 anni, miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, sicurezza del sangue e degli emoderivati, utilizzo di materiale monouso per le terapie parenterali. Sono comunque relativamente scarse le statistiche riguardanti l'incidenza

della steatosi epatica sia nella popolazione generale sia tra i soggetti diabetici o con sindrome metabolica. Uno studio stratificato, condotto nel corso di sei anni sui valori delle transaminasi in circa 20.000 americani con età >18 anni, ha evidenziato che nel 79% degli indagati era presente un aumento delle transaminasi. Il 69% di questi soggetti aveva un'anamnesi negativa per consumo di alcol o positività virale. Gli autori dello studio hanno concluso che almeno una buona parte dei soggetti con ipertransaminemia poteva essere affetto da NAFLD per una serie di motivi, non ultimo quello che nei casi sottoposti abitualmente a biopsia l'aumento degli enzimi si associava a steatosi epatica. In Italia mancano studi recenti significativi sulla reale incidenza della malattia. In due gruppi di popolazione (veneti ed emiliani) indagati negli anni '90 è stata rilevata una percentuale di steatosi epatica pari al 16.4% in adulti normali, al 46.4% in forti bevitori, al 75.8% in soggetti obesi. Per quanto riguarda la sindrome metabolica, essa compare nel 22% degli adulti americani indipendentemente dal sesso, ma con differenze significative dovute a fattori etnici e all'età. Minore incidenza è stata rilevata nei finlandesi, dall'8% al 14.3% in rapporto alla presenza di 3 o 4 sintomi specifici; tra questi soggetti il rischio di eventi cardiovascolari era necessariamente più elevato.

■ Storia naturale

Si calcola che almeno nel 30% dei casi il semplice accumulo di grasso nel fegato provochi una progressione in steatoepatite e fibrosi e nel 15-20% in cirrosi. La steatoepatite (NASH) è caratterizzata da segni di infiammazione parenchimale più o meno marcata con necrosi di cellule epatiche della zona acinare tre e periportale, degenerazione balloniforme e fibrosi di grado da 1 a 3 secondo lo Scheuer score. La steatosi è per lo più zonale (zone 2 e 3) sia intra sia extraepaticaria. Dal punto di vista metabolico il *primum movens* sembra rientri in una ridotta sensibilità all'insulina e quindi in un aumento della resistenza

alla stessa a livello epatico, che induce a sua volta lipolisi, rilascio di acidi grassi liberi e accumulo di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). Vi si associa riduzione di adiponectina, ormone secreto dalle cellule adipose, che tramite un circolo vizioso aumenta a sua volta gli acidi grassi liberi e il grasso epatico e riduce ulteriormente la sensibilità all'insulina. Nel caso dell'epatite virale cronica C è stato documentato che il virus inibisce un fattore proteico intraepatico (MTP) essenziale per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine. Esso mostra una correlazione inversa con il grado di steatosi, con BMI e con la resistenza all'insulina. Si è ormai arrivati alla conclusione che è importante prevenire e curare la steatosi epatica. Le basi della prevenzione riguardano l'alimentazione e lo stile di vita e vi è consenso sulla necessità di un controllo dell'apporto alimentare sia qualitativo sia quantitativo e di un incremento dell'attività fisica allo scopo di ottenere una riduzione del peso corporeo, in grado in molti casi di normalizzare gli enzimi e migliorare l'aspetto ecografico. Va considerato che l'allarme recentemente lanciato in Italia sull'aumento del numero dei soggetti obesi/sovrappeso si riflette necessariamente anche sull'attesa di un sempre maggiore numero di fegati grassi, tanto che nei prossimi anni viene prevista come patologia di rilevanza sociale.

■ Prognosi della steatosi

In linea di massima il fegato grasso non alcolico rappresenta una condizione di tipo benigno, ma già al momento del sospetto clinico in una parte dei soggetti si osservano segni istologici di danno epatico che vengono indicati come NASH. Questa si può presentare in vari gradi, in rapporto al coesistere e all'entità di infiammazione, aspetti degenerativi cellulari e fibrosi. La componente fibrotica può aggravarsi fino a portare ai quadri caratteristici della cirrosi epatica. Questa forma di cirrosi consecutiva alla steatoepatite, prima indicata come criptogenetica, viene ora classificata con

dignità nosografica. Negli USA essa viene accreditata ormai con un'incidenza del 50-60% di tutte le cirrosi. In Italia mancano dati recenti.

È significativo che un fegato grasso non complicato abbia modesta tendenza alla progressione fibrotica, mentre una volta che il processo di cronicizzazione si è attivato il rischio di cirrosi deve essere valutato intorno al 20% ogni 10 anni.

Circa l'attuale orientamento degli epatologi, viene riportato che negli USA l'87% considera il fegato grasso come una malattia potenziale, mentre solo il 10% ritiene indispensabile l'accertamento istologico quando ve ne siano i presupposti (età >45 anni, segni ecografici di fegato grasso). La proposta della biopsia epatica sale al 45% quando le transaminasi in un soggetto obeso non si riducono malgrado la perdita di peso.

Non sono completamente conosciuti i fattori dell'evoluzione in cirrosi, comunque, a parte quelli genetici recentemente posti in evidenza, appaiono correlati sia all'entità delle condizioni associate come l'obesità (valutata attraverso la circonferenza del punto vita o con BMI), il tasso di glicemia e quello di trigliceridemia sia al grado della lesione epatica al momento della diagnosi. A questo proposito un elevato e persistente livello di AST/ALT viene ritenuto particolarmente espressivo.

Va tenuto presente che la cirrosi su base steatosica ha la stessa probabilità di scompensarsi e necessitare di un trapianto di fegato quanto quella virale o alcolica, ma non comporta che rischi trascurabili per la comparsa di un epatocarcinoma.

Esistono, come nelle altre eziologie, soggetti che presentano un'evoluzione lenta o rapida, data la segnalazione di cirrosi al di sotto dei 30 anni.

Sul meccanismo biochimico del passaggio alla steatoepatite vengono formulate solo ipotesi. Ci si appella ad anomalie del metabolismo lipidico, all'incremento degli ossidanti e/o della produzione di citochine, mentre si invoca la responsabilità di un non meglio identificato stress ossidativo. In definitiva la patogenesi della steatosi e della steatoepatite viene

considerata multifattoriale, il che si riflette sulla mancanza di una terapia specifica.

■ Steatosi e alterazioni cardiovascolari

Evidenze recenti supportano una correlazione tra NAFLD e rischio di sviluppare disturbi di tipo coronarico. In studi prospettici il rischio di mortalità valutato nel corso di oltre dieci anni era raddoppiato nei soggetti con steatosi provata rispetto alla popolazione normale, mentre l'aggiustamento della quantità di grasso intraepatico non produceva vantaggi significativi.

Tale correlazione non sorprende se si considera che la NAFLD è spesso associata alla presenza di noti fattori di rischio cardiovascolare (alti livelli di lipoproteine a bassa densità e di proteine della coagulazione).

Inoltre, dato che la steatosi epatica e soprattutto la steatoepatite si associano ad alterazioni muscolari e del tessuto adiposo, sono state riscontrate alterazioni ventricolari sinistre e aumento anormale del grasso epicardico, che incide sull'energia metabolica del ventricolo anche in assenza di alterazioni della funzione contrattile.

■ Diagnosi di steatosi e stadiazione della steatoepatite

Va premesso che nessun test ematico è specifico per la steatosi epatica né esistono sintomi clinici comunque utilizzabili, essendo la forma abitualmente asintomatica, anche nella prima progressione a steatoepatite.

I due elementi su cui si basa abitualmente l'individuazione dei casi sono rappresentati dall'aumento stabile delle transaminasi e dall'aspetto ecografico cosiddetto "del fegato riflettente".

L'ipertransaminasemia, come è noto, è un indicatore biochimico di danno epatico a livello cellulare, indipendentemente dalla causa che lo determina. Poco significativo è il rapporto con l'entità del danno e con lo stadio dell'epatopatia, anche se un livello stabilmente elevato si associa più facilmente alla steatoepatite. A conferma di quanto detto è utile riportare le cause di aumento stabile non virale e non

alcol-dipendente degli enzimi epatici: steatosi e steatoepatite, celiachia, emocromatosi, malattia di Wilson, farmacotossicosi, epatite autoimmune, cirrosi biliare, deficit di alfa-1 antitripsina.

Va tenuto conto del fatto che la determinazione delle transaminasi non può ancora giovare di standard internazionali, tanto che la valutazione deve essere effettuata in riferimento ai valori normali della singola metodica.

Il numero dei soggetti che vengono accreditati di aumento stabile delle transaminasi dovuto alla NAFLD si aggira in Italia intorno al 5-10%, percentuale riferita anche in altri Paesi. L'individuazione di tali soggetti è abitualmente casuale, in seguito ad accertamenti di routine o per altri motivi (interventi chirurgici, indagini endoscopiche, selezioni sportive, ecc). Per quanto riguarda l'imaging, l'aspetto ecografico può seguire o precedere l'aumento degli enzimi. Si tratta di una diagnosi soggetta a una serie di errori sia per l'affidabilità dell'operatore sia per i limiti stessi del metodo e dell'apparecchiatura, considerando che in genere non è in grado di svelare un accumulo inferiore al 25-30%. Si è tentato di standardizzare i risultati ma senza esito, né sono finora proponibili altri sistemi di rilevamento con TAC e RMN perché costosi e complicati.

Le caratteristiche operative dell'ecografia nelle diagnosi di steatosi (come enunciate dall'ex ministero della Salute) sono: sensibilità 90%, specificità 82%, rapporto veri/falsi positivi 5%, rapporto veri/falsi negativi 0%.

Una volta acquisiti i due elementi probativi per la diagnosi, transaminasi elevate e fegato riflettente, e naturalmente avendo in via preliminare escluso le altre cause note di epatopatia, il percorso diagnostico si deve ripromettere di confermare la diagnosi di steatosi epatica e di approfondire la stadiazione di un eventuale danno epatico, nei riguardi della componente fibrotica. È quest'ultima, come si è detto, che determina il destino morfofunzionale dell'organo, attraverso l'ipertensione portale e la ridotta capacità operativa del sistema epatocitario.

In *figura 1* si illustra un semplice algoritmo per il caso di aumento stabile delle transaminasi in assenza di infe-

zioni virali o di storia di alcolismo.

Per quanto riguarda la gestione del paziente con NAFLD, il medico di famiglia può attenersi allo schema consigliato da un comitato di esperti americani, che offre il vantaggio di essere lineare e rispondente a un numero sufficientemente limitato di criteri di valutazione (*figura 2*).

Come si può notare, l'accertamento biotico viene riservato ai soggetti con aumento stabile degli enzimi che persiste malgrado i tentativi di correggere la condizione basale di rischio.

➤ Diagnosi anatomo-patologica

La biopsia epatica rappresenta tuttora il cardine di una diagnosi di sicurezza, anche se esistono condizioni che ne limitano l'uso (invasività dell'indagine, resistenza del paziente, frammento insufficiente, interpretazione). È comunque doveroso ricorrervi nei casi importanti con sospetto di danno progressivo e avanzato, onde iniziare la gestione del caso da presupposti certi.

➤ Diagnosi biochimica e immunologica

Allo scopo di evitare la pratica invasiva, nel corso del tempo sono stati proposti vari modelli di test, più o meno espressivi della componente fibrotica e quindi destinati a confermare la diagnosi di NASH e a valutare la stadiazione del danno epatico. Si tratta di marcatori sierologici di progressione di malattia, utili per completare il giudizio prognostico sull'epatopatia in atto.

L'approfondimento della situazione morfofunzionale dell'organo può essere perseguito con test semplici e di facile esecuzione o con altri sofisticati e costosi e naturalmente più affidabili.

Molta importanza è sempre stata data all'aumento prevalente della AST e all'inversione del rapporto AST/ALT cui è stata sostituita come più significativa la valutazione delle piastrine (AST/PLT, APRI - Ast platelets ratio index). La riduzione del numero delle piastrine è spiegata come una trombocitopenia dovuta a più cause, ipertensione portale e ridotta produzione di trombopoietina, mentre l'aumento prevalente della AST è in rapporto al grado di lesione canalicolare indotta dalla fi-

Figura 1

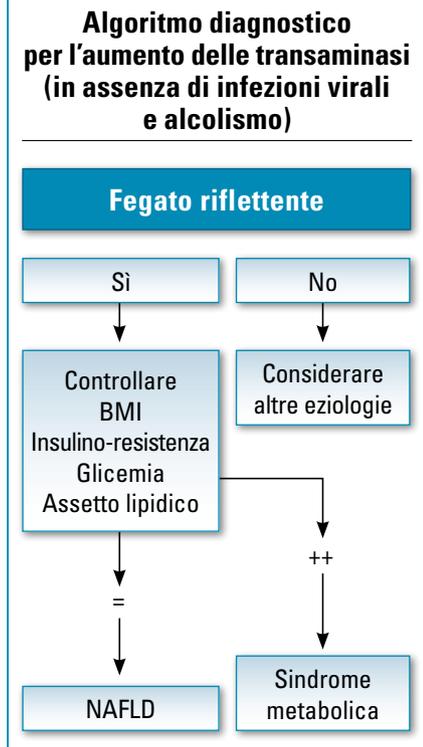
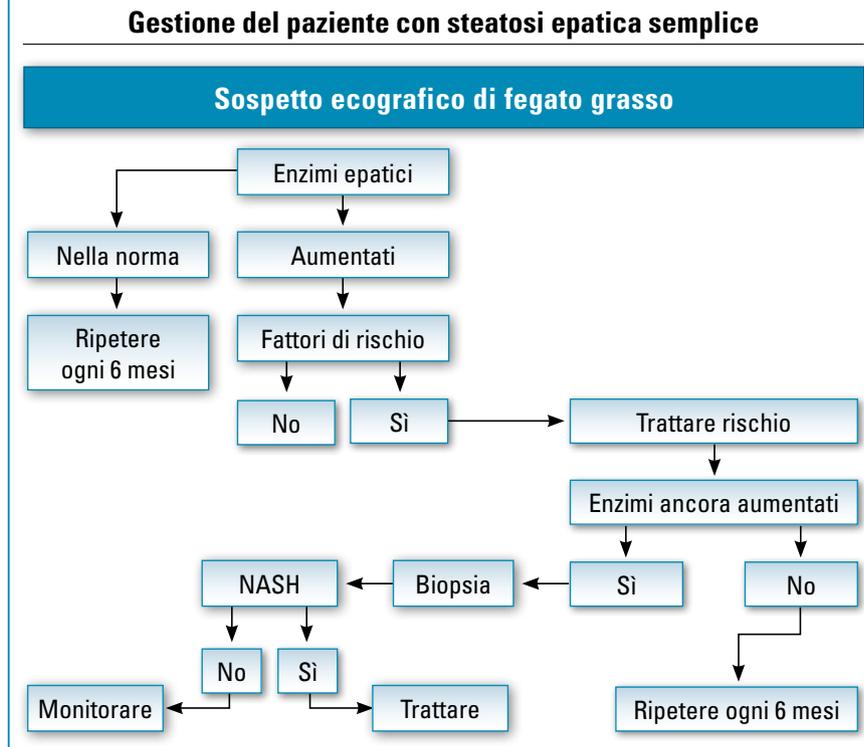


Figura 2



broso rispetto a quella epatocitaria. Si tratta comunque di parametri non molto selettivi nei riguardi del grado di fibrosi, essendo piuttosto appannaggio della cirrosi conclamata. Un altro pannello più articolato, che include piastrine, bilirubinemia totale, gamma-GT, alfa-2 macroglobulina, apolipoproteina A1 e aptoglobulina (Fibrotest) si è rivelato selettivo proprio nella steatosi. In questo caso la valutazione interessa alcune proteine di sintesi epatica, il cui aumento testimonia indirettamente il danno anatomo-funzionale del fegato. Oltre a questo viene proposto un gruppo più semplice comprendente età, glicemia, BMI, piastrine, albumina e AST/ALT.

Altri hanno preteso di differenziare i test a riguardo più diretto della fibrosi da interpretare. Piastrine, AST e glicemia a digiuno per la fibrosi moderata e invece piastrine, AST, INR, fosfatasi alcalina per la fibrosi avanzata, avvalendosi quest'ultimo della protrombina come molecola di sintesi epatica e quindi ridotta in caso di sofferenza cellulare da fibrosi e di un enzima a prevalente significato biliare. L'ultima proposta in ordine di tempo

Kanrenol® 100 mg

Potassio canrenoato



TEOFARMA s.r.l.

(ELF, European Liver Fibrosis) riguarda nuovi parametri espressivi del ricambio della matrice connettivale intraepatica: acido ialuronico, propeptide del collagene di tipo III, inibitore tessutale della matrice della metalloproteinasi 1 e quindi legati più propriamente al processo di trasformazione del collagene in connettivo.

Sembra che utilizzando tale proposta si possa ragionevolmente porre il sospetto di fibrosi iniziale nella NAFLD, rappresentando così un valido supporto al percorso diagnostico, sempre con la limitazione del costo e della complessità delle determinazioni.

La possibilità che questi test possano soppiantare del tutto l'accertamento istologico appare ancora non realistica, anche se viene dichiarato che circa il 50% dei soggetti può evitare la biopsia epatica, soprattutto dove la fibrosi è più dichiarata.

Una tecnica recente, infine, atta a misurare la fibrosi tramite l'irrigidimento del tessuto epatico è la cosiddetta elastografia, che si ottiene con un apparecchio ad onde a bassa frequenza (Fibroscan).

Non è stato fatto ancora molto sulla NASH, ma si prevede che la nuova tecnica possa apportare un solido contributo alla diagnosi, come è avvenuto per l'epatite cronica virale.

Trattamento

Premesso che non esiste un trattamento risolutivo e specifico, il primo impegno riguarda l'aggiustamento di comportamenti impropri, se esistono, dal punto di vista alimentare e del consumo calorico, se si tratta di soggetti in sovrappeso, e secondo la correzione delle condizioni di rischio associate.

■ Nell'obesità la riduzione di peso può diminuire sia il livello degli enzimi sia il danno epatico. In studi controllati i soggetti sottoposti a restrizione dietetica e a perdita calorica presentavano un calo vistoso degli enzimi, che invece non si verificava in quelli che mantenevano o addirittura aumentavano il peso. Allo stesso modo si assisteva sulla base di biopsie epatiche seriate a un miglioramento del quadro istologico del fegato. Sorprendentemente questi effetti

si riscontravano in prevalenza con una riduzione ponderale contenuta intorno al 10%, mentre un calo rapido e spinto sortiva risultati opposti.

■ Nell'iperlipidemia l'impiego di molecole che riducono i livelli di lipidi e colesterolo ha fornito risultati contrastanti, ma complessivamente di un certo vantaggio.

■ Nei casi di resistenza all'insulina, che comunque è quasi sempre riscontrabile, molecole come la metformina e i tiazolidinedioni sembrano avere dato risultati promettenti. Vengono classificate con il termine di "insulin sensitizer" per indicare la loro capacità di aumentare la sensibilità all'insulina, risultato difficilmente ottenibile con provvedimenti di tipo igienico-comportamentale.

La metformina riduce l'iperinsulinemia e la resistenza all'insulina attraverso una diminuzione dell'espressione epatica di TNF-alfa, citochina che promuove proprio l'insulino-resistenza. Infatti a digiuno si riduce in modo significativo contemporaneamente ai grassi liberi e all'ALT. Metformina non induce aumento ponderale.

Molto interesse suscitano i tiazolidinedioni di seconda generazione, pioglitazone e rosiglitazone, che si sono dimostrati in grado di ridurre il grasso viscerale e intraepatico spostandolo nel compartimento sottocutaneo. Un tale risultato può rappresentare un vantaggio importante nella terapia della NASH. L'azione farmacologica è mediata dal legame antagonista che si stabilisce con un enzima operante a livello degli adipociti (PPAR-gamma).

I tiazolidinedioni normalizzano la sensibilità all'insulina e la clearance della stessa, aumentano l'uptake periferico di glucosio. Un trattamento di almeno sei mesi riduce sensibilmente il grasso intraepatico, normalizza le transaminasi e migliora il quadro istologico del fegato. La sospensione del trattamento induce comunque un ritorno alla situazione quo ante.

Mancano ancora indicazioni per trattamenti più prolungati anche a riguardo di eventuali effetti indesiderati. Uno di questi, già conosciuto, si riferisce a un aumento ponderale, che nei soggetti già in forte sovrappeso

può rappresentare un elemento dissuasivo. Tale effetto potrebbe essere ovviato dall'associazione con metformina o diuretici a seconda che esso venga attribuito a dislipidemia o a ritenzione idrica. Esistono anche segnalazioni di eventi cardiovascolari. Per tali motivi non è stata ancora approvata la steatosi come indicazione terapeutica. La rilevanza del problema, al di là di una giustificata cautela, consiglierebbe di accelerare i tempi della ricerca clinica per poter disporre di dati più concreti sull'opportunità del trattamento.

Un certo risalto, nel tentativo di ovviare alla NASH, hanno gli antiossidanti come vitamina E, acido ursodesossicolico (UDCA), betaina, N-acetilcisteina. Più recentemente è stato proposto l'uso dei probiotici, cioè di bacilli intestinali liofilizzati (per esempio *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus johnsonii*), che regolando la flora saprofitaria possono ridurre la produzione di certe tossine intestinali, capaci di favorire la fibrosi intraepatica. I probiotici possono essere somministrati indefinitamente, sono privi di effetti secondari e di costo contenuto.

BIBLIOGRAFIA

- Akuta N et al. *J Med Virology* 2005; 75: 550-55.
- Bajaj M et al. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2004; 89: 200-06.
- Belfort R et al. *NEJM* 2006; 355: 2297-2307.
- Bellentani S et al. *Ann Int Med* 2000; 132: 112-17.
- Bugianesi E et al. *Am J Gastroenterology* 2005; 100: 1082-90.
- Bugianesi E *Hepatology* 2007; 47: 2-4.
- Clark J et al. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 960-67.
- Fartoux L et al. *Hepatology* 2005; 41: 82-7.
- Ford E et al. *Jama* 2002; 287: 356-59.
- Guha IN et al. *Hepatology* 2007; 47: 455-60.
- Kelly I et al. *Diabetes Care* 1999; 22: 288-93.
- Lakka HM et al. *Jama* 2002; 288: 2709-16.
- Leandro G et al. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636-42.
- Mc Cullough A. *NEJM* 2006; 355: 2161-63.
- Mirandola S et al. *Gastroenterology* 2006; 130: 1661-69.
- Nakamura T et al. *Diabetes Res Clin Practice* 2001; 54: 181-90.
- Nesto R. et al. *Circulation* 2003; 108: 2941-48.
- Neuschwander, Tetri B et al. *Hepatology* 2003; 38: 1008-17.
- Perseghin G et al. *Hepatology* 2007; 47: 51-58.
- Promrat K et al. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
- Reynaert H. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 897-905.
- Sanyal A et al. *Clin Gastroenter Hepatology* 2004; 2: 1107-15.
- Shadid S, Jensen M. *Cin. Gastroenter Hepatology* 2003; 1: 384-87.
- Shintani Y et al. *Gastroenterology* 2004; 126: 840-48.
- Siebler J, Galle P. W.J. *Gastroenterology* 2006; 12: 2161-67.
- Tikkanen M et al. *Diabetes* 2004; 53: 2169-76.
- Westin J et al. *J. Viral Hepatitis* 2007; 14: 29-35.