

# Diagnostic, pronostic et possibilités thérapeutiques de la stéatose hépatique non alcoolique

Carl M. Oneta<sup>a</sup>, Jean-François Dufour<sup>b</sup>



L'expression «stéatose hépatique non alcoolique» (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) recouvre tout un spectre de formes et gravités différentes de stéatose hépatique pathologique, dont les pronostics sont eux aussi différents. Elle comprend d'un côté la stéatose non alcoolique non progressive et de l'autre l'hépatite stéatosique ou stéatohépatite non alcoolique (NASH = non-alcoholic steatohepatitis), accompagnée d'une inflammation du foie et pouvant donc évoluer vers la fibrose hépatique et la cirrhose. Pour le médecin, la difficulté consiste surtout à filtrer les cas de NASH progressive, pour leur proposer un contrôle régulier et éventuellement un traitement. Pas plus la clinique que la radiologie ne permettent de différencier ces deux formes. Aucun examen non invasif ne permet en outre de distinguer l'une de l'autre ces deux entités pathologiques. Pour poser le diagnostic, une biopsie hépatique est donc indispensable. Et comme l'image histologique est identique à celle de la stéatohépatite alcoolique (ASH = alcoholic steatohepatitis), il s'agit d'exclure rigoureusement tout abus d'alcool par l'anamnèse. La NASH est une maladie fréquente. Ces dernières années nous ont montré que largement plus de personnes souffrent d'une NASH qu'il n'était admis initialement. Le risque d'évolution vers la cirrhose est probablement comparable à celui de l'hépatite C. Les possibilités thérapeutiques sont toujours limitées, mais grâce à un travail de recherche intensif au cours de ces 15 dernières années, nous avons acquis de nouvelles connaissances pathogénétiques, sur la base desquelles il a été possible de préciser les premières options thérapeutiques [1]. Cet article a été rédigé dans le but de sensibiliser davantage les lecteurs au tableau clinique de la NASH et à la nécessité de son diagnostic d'une part, et de l'autre d'en présenter les possibilités thérapeutiques actuelles.

## Incidence, tableau clinique et diagnostic

Le tableau clinique de la NASH, décrit pour la première fois par le pathologiste Ludwig et ses collaborateurs en 1980 [2], est maintenant l'une des hépatopathies les plus fréquentes dans le monde occidental, avec une prévalence estimée à env. 3% [3, 4]. La NASH se rencontre le plus volontiers chez des personnes souffrant d'obésité, d'hyperlipidémie et d'hyperglycémie, c.-à-d. dans le cadre dudit «syndrome métabolique». Il devient de plus en plus évident que l'insulinorésistance joue un rôle central comme facteur pathogénétique chez ces patients [5–8]. Le tableau 1 présente les tableaux cliniques les plus souvent associés à la NASH. Il montre également que plusieurs médicaments peuvent être à l'origine d'une NASH.

Cliniquement, les patients restent pour la plupart asymptomatiques quant à leur hépatopathie. Une atteinte hépatique n'est suspectée qu'avec des transaminases légèrement élevées, et si le quotient ASAT/ALAT est >1 en l'absence d'alcool, il faut penser à une cirrhose. Une discrète ascension des  $\gamma$ GT et de la PA peut également être présente. Ces patients présentent très souvent des conditions associées à une insulinorésistance, dont obésité, diabète de type 2 et/ou hyperlipidémie. Mais elles ne sont pas obligatoirement présentes.

Une NASH ne peut être suspectée que cliniquement. Il n'existe aucun examen non invasif spécifique pour le diagnostic, qui doit beaucoup plus être posé par exclusion [1]. Le tableau 2 présente les étapes diagnostiques. Les points déterminants sont: 1) l'exclusion d'un abus d'alcool, 2) l'exclusion d'autres hépatopathies connues et 3) l'image histologique typique de la biopsie hépatique.

Il est souvent difficile d'exclure tout abus d'alcool. Le seuil hépatotoxique de l'alcool est d'env. 30 g/jour [9], raison pour laquelle une consommation d'alcool journalière maximale <20 mg/jour (<140 g/semaine) est exigée pour le diagnostic de NASH. Un quotient ASAT/ALAT <1 et une CDT (Carbohydre Deficient Transferrin) parlent contre une hépatopathie alcoo-

<sup>a</sup> Département de Médecine interne, Division de Gastroentérologie, Hôpital de l'Île, Berne

<sup>b</sup> Département de Pharmacologie clinique, Université de Berne

Correspondance:  
Dr Carl M. Oneta  
Dépt de Médecine interne  
Division de Gastro-entérologie  
Hôpital universitaire de Berne  
(Hôpital de l'Île)  
CH-3010 Berne

[carl.oneta@insel.ch](mailto:carl.oneta@insel.ch)

**Tableau 1. Tableaux cliniques associés à la stéatohépatite non alcoolique (NASH).**

Syndrome métabolique (obésité, diabète, hyperlipidémie, hypertension)
Perte pondérale rapide dans le cadre de
pontages jéjuno-iléaux
gastroplastie
résections étendues du grêle
Alimentation parentérale totale
Médicaments/toxine
amiodarone
tamoxifène, torémifène
œstrogènes synthétiques
stéroïdes
isoniazide
maléate de perhexine
4,4'-diéthylaminoéthoxyhexestrol
pétrochimiques
Diverticulose jéjunale avec contamination bactérienne
Troubles métaboliques congénitaux
maladie de Wilson (trouble du métabolisme du cuivre)
tyrosinémie
abêtalipoprotéinémie
hypobêtalipoprotéinémie

lique. Il faut rechercher des troubles métaboliques, dont notamment les composantes du syndrome métabolique (obésité, diabète, hyperlipidémie et hypertension).

Pour ce qui est de l'indication à la biopsie hépatique, deux études surtout sont intéressantes: l'une démontre qu'il n'y a pas de fibrose hépatique chez les patients de moins de 45 ans ayant un BMI <31 kg/m<sup>2</sup> et non diabétiques [10], et l'autre montre une association à la fibrose septale dans les situations suivantes: âge >50 ans, BMI >28 kg/m<sup>2</sup>, triglycérides >1,7 mmol/l et ALAT >2 fois la norme [11]. Ces données permettent de recommander la biopsie hépatique chez les patients ayant une ascension inexpliquée de leurs tests hépatiques dans les deux situations cliniques suivantes: 1) âge >45 ans et 2) patients de tous âges présentant au moins deux symptômes du syndrome métabolique. La biopsie hépatique non seulement permet de poser le diagnostic, mais donne aussi des informations pronostiques importantes. La présence d'un «ballooning» des hépatocytes, de corpuscules de Mallory et d'une fibrose va de pair avec une mortalité hépatique env. 10 fois plus élevée que celle de la «simple» stéatose hépatique [12]. Une cirrhose sur NASH déjà installée s'accompagne des mêmes complications qu'une cirrhose d'autre étiologie, et doit donc être prise en charge de la même manière.

**Tableau 2. Marche à suivre diagnostique en cas de suspicion de stéatohépatite non alcoolique (NASH).**

Anamnèse:
quantification d'une consommation d'alcool excessive (<140 g par semaine) ou exclusion d'une hépatopathie alcoolique
recherche des manifestations d'un syndrome métabolique: obésité, diabète, hyperlipidémie, hypertension
présence de facteurs de risque d'hépatite virale (B et C)
prise de médicaments au cours des 6 derniers mois ou exclusion d'une hépatite médicamenteuse
anamnèse familiale d'hémochromatose, de mal. de Wilson ou de carence en $\alpha_1$ -antitrypsine
Examens de laboratoire pour exclure d'autres hépatopathies connues:
hépatites B et C: HBs Ag, anti-HBc, anti-HCV
hémochromatose: saturation de la transferrine, ferritine, examens génétiques (C282Y, H63D)
hépatopathies auto-immunes (AIH, PBC, PSC): ANA, ASM, LKM1, AMA, ASLA, ANCA, IgG, IgM
mal. de Wilson: céruloplasmine, excrétion quantitative de cuivre dans l'urine de 24h
carence en $\alpha_1$ -antitrypsine: $\alpha_1$ -AT
Echographie hépatique:
suspicion d'une stéatose hépatique
exclusion de lésions focales
biopsie hépatique: est indispensable pour pouvoir poser le diagnostic

## Image histologique et diagnostic différentiel

L'image histologique typique de la NAFLD est caractérisée par une stéatose hépatique avec hépatocytes «ballonnés», une inflammation lobulaire la plupart du temps discrète et des dépôts de collagène périveinulaires. Cela peut aller des lésions discrètes d'une «simple» stéatose, avec ou sans inflammation, à la fibrose et à la cirrhose [13]. Au stade cirrhotique, la stéatose est souvent absente, raison pour laquelle la distinction avec la cirrhose cryptogénétique peut être difficile. Certaines études montrent qu'une proportion non négligeable des cirrhoses cryptogénétiques sont probablement en fait des NASH «en fin de course» [14, 15]. Brunt a proposé un grading et un staging histopathologiques qui sont largement acceptés [13].

Chez les jeunes, il faut exclure une maladie de Wilson en dosant l'excrétion urinaire de Cu sur 24 h, avec éventuellement des examens génétiques, car l'histologie peut être identique. Nous sommes très souvent confrontés à une surcharge en fer chez les patients NASH, et ils présentent plus fréquemment des mutations du gène HFE [16–19]. C'est la raison pour laquelle si la saturation de la transferrine est augmentée, il faut exclure une hémochromatose héréditaire par examens génétiques. La présence simultanée d'une surcharge hépatique en fer, de tests hépatiques augmentés, d'une hyperferritinémie et d'une saturation normale de la transferrine est probablement un syndrome à part entière, décrit pour la première fois en 1997 par Moirand et al., étroitement associé à l'insulinorésistance et histologiquement à une stéatohépatite [2]. Il faut enfin penser que la NASH peut parfaitement se présenter en même temps qu'une autre hépatopathie. Ceci a été décrit chez des patients ayant une hépatite virale chronique, et la coexistence de ces deux pathologies a une influence négative sur leur progression et sur la réponse à un traitement antiviral.

## Pathogénèse

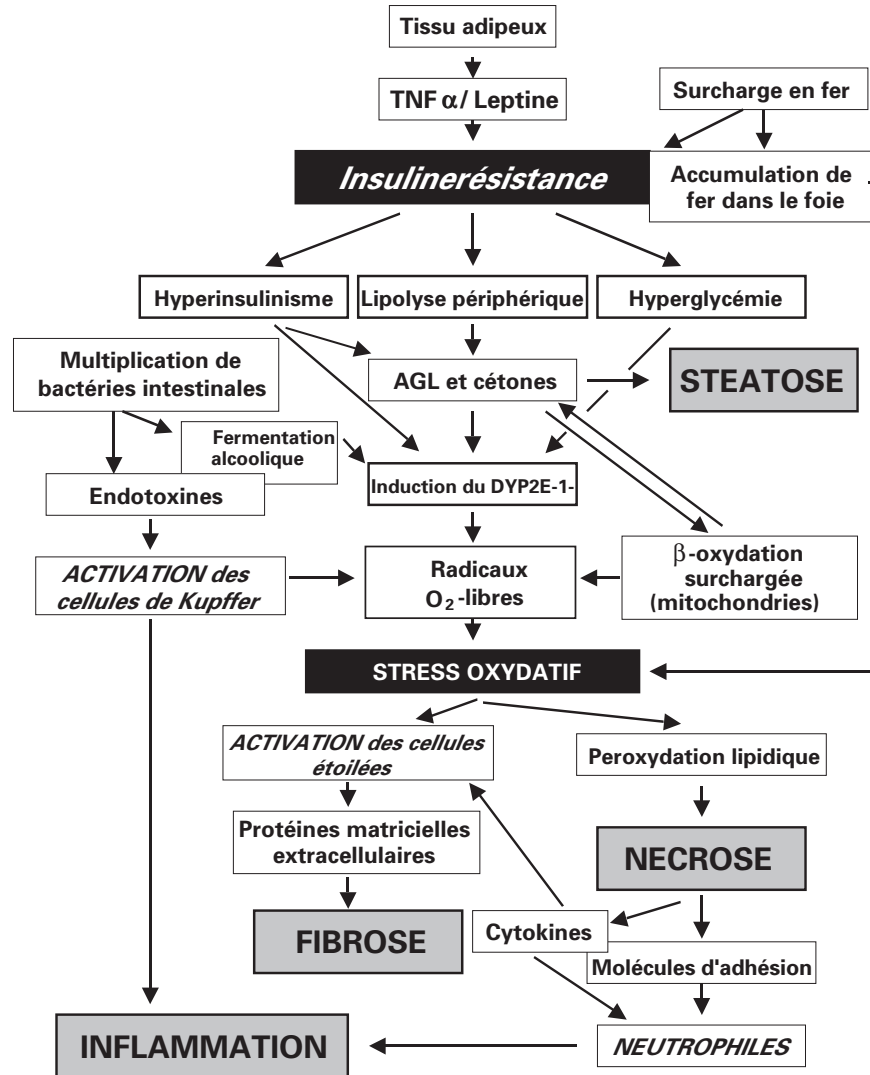
L'insulinorésistance joue un rôle central dans la pathogénèse de la NAFLD [1]. Elle fait augmenter les taux d'acides gras libres (AGL) dans le sang et leur captation dans le foie. En raison de la surcharge métabolique, les AGL non sécrétés comme VLDL s'accumulent dans les hépatocytes, avec pour résultat la stéatose hépatique. Il s'agit là d'une stéatose «bénigne», en principe réversible. Dans la plupart des cas, mais pas tous [21, 22], l'insulinorésistance apparaît dans le cadre d'une obésité et d'un diabète de type 2 [23].

Nul ne sait encore pourquoi la stéatose hépatique reste bénigne chez un patient et évolue chez un autre vers une NASH, progressant vers une fibrose ou une cirrhose du foie. Plusieurs mécanismes peuvent être considérés [24]. Un facteur très important, qui pourrait au moins intervenir dans les réactions inflammatoires de la NASH, est un stress oxydatif avec production de plusieurs radicaux oxygénés libres toxiques. Par réaction avec les membranes lipidiques, ces dernières sont détruites (peroxydation lipidique), ce qui provoque d'une part des nécroses cellulaires, et de l'autre la libération de substances telles que cytokines, interleukines et molécules d'adhésion, pouvant déclencher une réaction inflammatoire (infiltration leucocytaire). Dans la NASH, il y a plusieurs facteurs déclenchant un stress oxydatif, dont la peroxydation lipidique l'hyperglycémie et surtout le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), induit chez les patients NASH [25]. Ce dernier est responsable de l'oxydation  $\omega 1$  et  $\omega 2$  des AGL, ce qui forme des acides décarboxyliques cytotoxiques, et surtout des radicaux libres. La régulation de l'expression du CYP2E1 est très complexe et en partie contrôlée par l'insuline. Son induction chez les patients NASH résulte très probablement d'une diminution de la sensibilité des hépatocytes à l'insuline suite à l'insulinorésistance [26]. D'autres sources de radicaux libres sont un excès de fer souvent présent au niveau hépatique, de même que l'activation des cellules de Kupffer. Finalement, les mécanismes de défense antioxydants amoindris jouent également leur rôle.

Un deuxième facteur discuté à propos de la progression de la stéatose hépatique normale vers une NASH est l'activation des macrophages intrahépatiques, les cellules de Kupffer, par des endotoxines atteignant le foie par la veine porte à partir de l'intestin contaminé par des bactéries (situation se retrouvant fréquemment dans la NASH [27]). Ces endotoxines, éléments de la membrane des bactéries, sont captés par des récepteurs à la surface des cellules de Kupffer. Ces dernières sont ainsi activées et produisent des cytokines et interleukines importantes (TNF $\alpha$ , IL-6), ce qui a également des effets cytotoxiques, des réactions inflammatoires et donne une activation des cellules étoilées responsables de la production de matrice extracellulaire et de collagène. Ces cellules peuvent d'ailleurs également être stimulées directement par des produits du stress oxydatif. L'activation des cellules étoilées provoque donc la fibrose, évoluant vers la cirrhose si le stimulus est entretenu [1]. La figure 1 donne un aperçu de la pathogénèse de la NASH.

Figure 1.

Aperçu des mécanismes à l'origine de la pathogenèse de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (d'après [1]). Suite à la production accrue de  $TNF\alpha$  dans le tissu adipeux périphérique, l'insulinorésistance se manifeste. La conséquence en est une augmentation des concentrations d'acides gras libres (AGL) et de corps cétoniques, qui sont à leur tour le principal stimulus induisant le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) dans les hépatocytes. Le mécanisme central de la NASH est un stress oxydatif. Ce dernier provoque la nécrose d'hépatocytes et active les cellules étoilées, responsables de la fibrose par la production de collagène. Les cellules de Kupffer sont impliquées dans la réaction inflammatoire.



## Possibilités thérapeutiques

Les possibilités de traitement de la NASH sont restreintes. Il n'y a encore aucune étude randomisée et contrôlée ayant confirmé un effet d'une quelconque substance. Mais nous pouvons déduire des connaissances physiopathologiques que les moyens visant à corriger la résistance à l'insuline peuvent avoir un effet positif sur l'hépatopathie. Il y a des études pilotes pour certains traitements.

Sur la base de considérations physiopathologiques, il est possible de discuter de quatre buts thérapeutiques:

- l'insulinorésistance (par réduction du poids, augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de l'hypertriglycéridémie)
- l'excès de fer (par saignées)
- le stress oxydatif (par vitamine E, bétaïne, silymarine, SAM et N-acétylcystéine)
- cytoprotection (par UDCA).

## Insulinorésistance

Chez les patients obèses, il est évident qu'il faut viser une perte de poids. Elle améliore l'insulinorésistance et l'utilisation du glucose [28, 29] et peut normaliser les tests hépatiques augmentés [30]. Une activité physique régulière accentue ce processus. Il faut cependant éviter des baisses de poids trop rapides, telles qu'elles peuvent se voir après bypass jéuno-iléal, car elles peuvent déclencher des lésions hépatiques allant dans le sens d'une NASH «aiguë».

Une étude récemment publiée a montré que les patients NASH se nourrissent moins sainement que leurs témoins en bonne santé [31]. Ils consomment significativement plus d'acides gras saturés, moins d'acides gras polyinsaturés, moins de fibres et moins de vitamines E et C. Des mesures diabétiques devraient donc être recommandées à tous les patients, pas seulement pour leur faire perdre du poids, mais aussi pour qu'ils veillent à avoir une alimentation plus équilibrée, riche en acides gras polyinsaturés, en fibres et en antioxydants.

Il est en outre indiqué de contrôler «étroitement» un diabète. Il est capital d'augmenter la sensibilité à l'insuline. La metformine et les thiazolidinediones (TZD) y parviennent. La metformine entraîne une inhibition de la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse. Une petite étude pilote a pu montrer qu'un traitement de 4 mois de patients ayant une stéatose hépatique, donne une diminution significative des transaminases et du volume de foie [32]. Mais la metformine doit être utilisée avec prudence chez les cirrhotiques justement, car elle peut provoquer une lactacidose. Une hépatotoxicité idiosyncrasique a été décrite pour la metformine. Avant de recommander la metformine comme traitement de la NASH, il faut d'abord attendre les résultats d'études randomisées et contrôlées.

Des cas d'hépatotoxicité ont également été décrits la troglitazone qui a même dû être retirée du marché. Cependant, dans une étude pilote de 6 mois chez des patients NASH, la troglitazone qui a donné une normalisation des transaminases chez 70% des patients, sans qu'une amélioration histologique ait pu être démontrée [33]. La rosiglitazone et la pioglitazone, qui diminuent la libération d'acides gras libres et de TNF $\alpha$  par les adipocytes par activation des PPAR $\gamma$ , récepteurs nucléaires dans le tissu adipeux entretenant une sensibilité à l'insuline normale, sont par contre très prometteuses dans le traitement de la NASH. Une étude est en cours à l'Institut pharmaceutique clinique à Berne pour comparer la rosiglitazone à un placebo chez des patients NASH.

Il y a finalement des preuves que le traitement de l'hypertriglycéridémie s'accompagne lui aussi d'effets positifs chez des patients NASH. Une étude avec le gemfibrozil a pu constater après 4 semaines déjà une amélioration signi-

ficative des enzymes hépatiques et des triglycérides [34]. Alors que le bézafibrate a prouvé son effet positif dans la NASH induite par le tamoxifène et le torémifène [35], aucun effet n'a été démontré pour le clofibrate [36]. Même si ces fibrates sont à considérer comme des médicaments sûrs, il est encore impossible d'affirmer définitivement leur efficacité dans le contexte.

### Excès de fer

Il a été démontré qu'une déplétion en fer s'accompagne d'une amélioration des concentrations plasmatiques d'insuline à jeun et stimulée par le glucose, ou qu'elle diminue la résistance à l'insuline [37]. Cette constatation, et certains arguments d'études impliquant le fer dans la genèse d'autres hépatopathies chroniques [38], autorisent à recommander les saignées chez des patients NASH ayant des paramètres élevés pour le fer.

### Stress oxydatif

Comme présenté dans la pathogenèse, le stress oxydatif est un facteur déterminant dans le déclenchement de la NASH. Des études pilotes avec antioxydants, dont vitamine E et bêtaïne, ont déjà été publiées [39, 40]. Elles ont aussi démontré une amélioration des transaminases. L'étude sur la bêtaïne a même constaté une amélioration histologique après un traitement d'une année [40]. Il n'y a encore aucune donnée clinique dans la NASH avec les autres antioxydants tels que la silymarine, la S-adénosylméthionine (SAM) ou la N-acétylcystéine, dont certaines ont des effets positifs dans l'hépatopathie alcoolique.

### Cytoprotection

L'acide ursodésoxycholique (UDCA) a de multiples effets cytoprotecteurs, chimioprotecteurs, antioxydants et immunomodulateurs. Le traitement de la NASH par UDCA améliore les tests hépatiques dans deux études [41, 42], mais il n'y a pour l'heure aucune autre donnée. Une étude à l'Institut de pharmacologie clinique est en cours à Berne, qui traite après randomisation des patients NASH par vitamine E et UDCA, par UDCA seul ou par placebo, et ceci sur 2 ans. Les résultats de cette étude ne sont pas attendus avant 2 ans.

Comme dans les hépatopathies terminales d'autres étiologies, la cirrhose sur NASH à un stade avancé se traite par transplantation hépatique. La NASH récidive chez un tiers des greffés, et la fibrose peut être considérable après une année déjà [42, 43].

Nous pouvons retenir pour terminer qu'en raison des très nombreux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une NASH, il existe de plusieurs options thérapeutiques, dont l'efficacité n'a cependant jamais été prouvée dans

## Quintessence

- La stéatose hépatique non alcoolique est une maladie de civilisation et une des pathologies hépatiques les plus fréquentes du monde occidental.
- Elle est fortement associée au syndrome métabolique. L'insulinorésistance joue un rôle central comme facteur pathogénétique.
- Le diagnostic doit être posé par l'exclusion d'un abus d'alcool et d'autres hépatopathies connues. Le diagnostic final résulte de la biopsie hépatique.
- La biopsie hépatique permet de distinguer entre une stéatose hépatique non alcoolique bénigne et une stéatohépatite pouvant évoluer en cirrhose.
- Le traitement comporte les composantes habituelles du traitement du syndrome métabolique. Il n'existe pas de traitement médicamenteux établi. Les patients devraient être traités dans le cadre d'études cliniques.



des études randomisées et contrôlées contre placebo. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de traiter les patients ayant une NASH récemment diagnostiquée dans le cadre

d'études contrôlées, dans toute la mesure du possible.

(Traduction Dr Georges-André Berger)

## Références

- Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002;132:493-505.
- Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:342-8.
- James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999;353:1634-6.
- Contos MJ, Snyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol* 2002;9:37-51.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
- Marchesini G, Forlani G. NASH: From liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002;35:497-8.
- Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;4d1:845-50.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and Pathology. *Sem Liv Dis* 2001;21:3-16.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespeneheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
- George D, Goldwurm S, MacDonald G, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
- Bonkovsky HL, Jawaaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-9.
- Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Jouanolle AM, David V, Deugnier Y. HFE mutations in insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2000;33:515-6.
- Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-45.
- Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
- Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signaling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002;35:263-73.
- Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
- Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 1999;48:839-47.
- Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, Almdal T, Anderson T, Hilsted J, Madsbad S. Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:19-28.
- Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408-13.
- Musso G, Gambino R, De Micheli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-16.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
- Caldwell SH, Hespeneheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
- Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;353:1802.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
- Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:931-9.
- Kang JO. Chronic iron overload and toxicity: clinical chemistry perspective. *Clin Lab Sci* 2001;14:209-19.
- Hasegawa T, Yoneda M, Kakamura K, Yokohama S, Tamori K, Sato Y.

- Diagnostic significance of measurement of serum transforming growth factor beta1 level and effect of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:A1278.
- 40 Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-7.
- 41 Guma C, Bviola L, Thome M, Galdame O, Alvarez E. Ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial [abstract]. *Hepatology* 1997; 26:3887A.
- 42 Ceriani R, Bunati S, Morini L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 1998;28:386A.
- 43 Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:608-14.
- 44 Yu AS, Keefe EB. NADLF and NASH: important diseases before and after liver transplantation. *Hepatology* 2001;34:842-3.