

Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique

Manifestations hépatiques du syndrome métabolique

Christine Bernsmeier, Markus H. Heim

Quintessence

- La stéatose hépatique non alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique font partie des hépatopathies chroniques les plus fréquentes dans la population occidentale et elles constituent les manifestations hépatiques du syndrome métabolique. Les patients présentant une insulino-résistance et d'autres manifestations du syndrome métabolique devraient régulièrement passer des examens de dépistage de la stéatose hépatique non alcoolique/stéatohépatite non alcoolique.
- Il semblerait que seule la stéatohépatite non alcoolique soit associée à une évolution pathologique grave, et non la stéatose hépatique non alcoolique. Seule une biopsie hépatique permet de faire la distinction entre une stéatose hépatique non alcoolique et une stéatohépatite non alcoolique et de déterminer le degré de sévérité de la maladie.
- Au stade tardif de la maladie, une cirrhose hépatique et ses complications potentielles (insuffisance hépatique et carcinome hépatocellulaire) peuvent survenir.
- Pour cette raison, il est recommandé que les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique ou de stéatohépatite non alcoolique se soumettent à des contrôles annuels avec détermination des valeurs hépatiques et dépistage d'autres manifestations du syndrome métabolique.
- La physiopathologie n'est pas totalement élucidée et aucun traitement causal n'a donc été établi pour l'instant. Une perte de poids effective peut néanmoins entraîner une amélioration ou une guérison de la maladie.
- Les approches thérapeutiques médicamenteuses par metformine, pioglitazone ou vitamine E doivent être considérées au cas par cas, mais elles ne sont pas recommandées d'une manière générale.

Définitions



Christine Bernsmeier

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Il existe deux formes de stéatopathies hépatiques non alcooliques: la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD – Nonalcoholic Fatty Liver Disease) (fig. 1A ) , caractérisée par une stéatose pure du tissu hépatique (dégénérescence graisseuse de >5% des hépatocytes), sans inflammation ni fibrose. En cas de stéatohépatite non alcoolique (Nonalcoholic Steatohepatitis [NASH]) (fig. 1B ) , la stéatose s'accompagne d'une inflammation du tissu hépatique, avec ou sans fibrose. Seul un examen histologique permet de faire la distinction entre une NAFLD et une NASH. Par ailleurs, la distinction entre la NASH et la stéatohépatite alcoolique (fig. 1C ) est uniquement possible par la réalisation d'une anamnèse ciblée, car les deux affections sont identiques sur le plan histologique. Ainsi, il existe une NAFLD/NASH par définition lorsque l'anamnèse n'a pas mis en

évidence de consommation d'alcool ou uniquement une consommation quotidienne limitée <20 g/j chez les femmes et <30 g/j chez les hommes [1].

Une stéatose hépatique peut également avoir des causes non alcooliques spécifiques. La stéatohépatite d'origine virale survient dans le cadre des hépatites virales, typiquement de l'hépatite C chronique due au génotype 3. Les médicaments de chimiothérapie peuvent être à l'origine d'une stéatohépatite associée à la chimiothérapie, qui est observée chez jusqu'à 85% des patients ayant subi une chimiothérapie systémique. Par ailleurs, certaines hormones et certains traitements modulateurs hormonaux, notamment le tamoxifène, ainsi que d'autres médicaments (TAHA, méthotrexate, amiodarone, etc.) conduisent à une stéatose hépatique médicamenteuse. Dans de rares cas, des déficits enzymatiques congénitaux peuvent également provoquer une stéatose hépatique (par ex. glycogénoses).

La NAFLD et la NASH peuvent aussi survenir concomitamment à d'autres hépatopathies chroniques, dans quel cas une différenciation biochimique et histologique est possible.

Epidémiologie

La prévalence de la NAFLD et de la NASH est en augmentation à l'échelle mondiale, en raison de la fréquence croissante du syndrome métabolique. Ces affections font partie des hépatopathies chroniques les plus fréquentes et elles surviennent à une prévalence de 20 à 30% en Europe [2, 3]. Les chiffres mentionnés dans les études sont très approximatifs et ils reposent sur des méthodes d'examen très variables (échographie, histologie, spectroscopie par résonance magnétique). La NAFLD et la NASH sont plus de deux fois plus fréquentes chez les patients atteints de syndrome métabolique par rapport à la population générale. Parmi les patients atteints d'une stéatopathie hépatique, plus de 50% souffrent d'une NASH. Les facteurs de risque de NAFLD/NASH incluent l'insulino-résistance et le diabète de

Abréviations

HOMA	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IMC	Indice de masse corporelle
NAFLD	Stéatose hépatique non alcoolique (Nonalcoholic Fatty Liver Disease)
NAS	NAFLD activity score
NASH	Stéatohépatite non alcoolique (Nonalcoholic Steatohepatitis)
TAHA	Traitement antirétroviral hautement actif

type 2, les antécédents familiaux de NAFLD/NASH, le surpoids, l'hypertriglycéridémie et l'hypertension. Sur la base de ces constats et des mécanismes physiopatho-

logiques, la NAFLD et la NASH peuvent être considérées comme une manifestation phénotypique de l'insulinorésistance ou du syndrome métabolique.

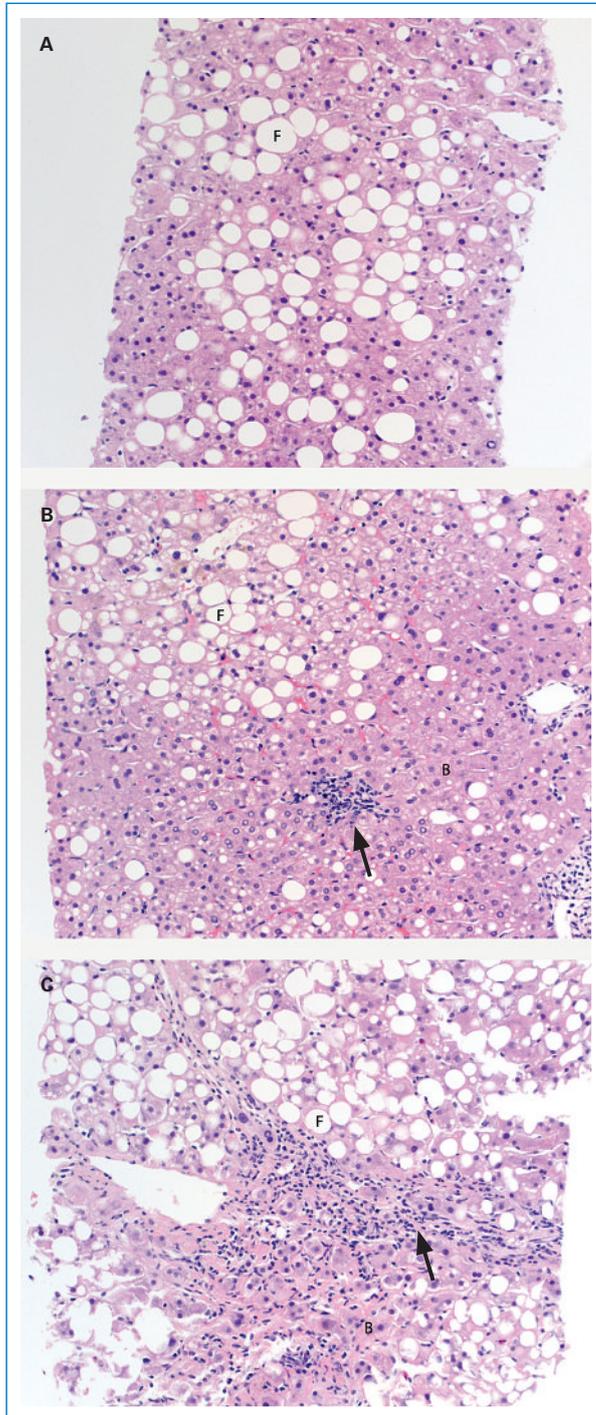


Figure 1

Histologie des stéatopathies hépatiques.

- A Stéatose hépatique non alcoolique. Stéatose du foie. Dégénérescence graisseuse microvésiculaire de 60% des hépatocytes (F). Pas d'inflammation, pas de fibrose.
- B Stéatohépatite non alcoolique. Stéatose avec dégénérescence graisseuse macrovésiculaire (F), ballonnisation hépatocytaire (B) et léger infiltrat inflammatoire mixte dans la zone portale du foie (flèche).
- C Stéatohépatite alcoolique. Impossible à différencier de la stéatohépatite non alcoolique sur le plan purement histologique. Dégénérescence graisseuse macrovésiculaire (F), ballonnisation hépatocytaire (B) et infiltrat inflammatoire mixte (flèche). Coloration à l'hématoxyline-éosine, 20x.

Physiopathologie

Le modèle classique de survenue de la NAFLD/NASH est la «2-Hit-Hypothese» (hypothèse des deux coups), qui a été décrite en 1998 par Day et al. Il a été supposé que le premier «coup» touchant le foie est la dégénérescence graisseuse des hépatocytes, suivie d'un deuxième «coup», comme le stress oxydatif ou les cytokines, conduisant secondairement à une inflammation et à une fibrose [4]. L'hypothèse a entre-temps été remise en question car l'ordre de succession des «coups» ne semble pas être exact.

D'après des études, l'accumulation de graisses dans le foie serait due à l'afflux élevé d'acides gras libres, lié à l'apport alimentaire important, à la libération accrue à partir des tissus adipeux et à la synthèse *de novo* renforcée. Les troubles de l'oxydation des acides gras ou de la synthèse des lipoprotéines de très basse densité jouent un rôle de moindre importance [5]. Il a été montré que le stress oxydatif mitochondrial, le stress du réticulum endoplasmique et les cytokines (TNF α , IL-6) pouvaient également conduire à une dégénérescence graisseuse des hépatocytes. Ces facteurs et la lipotoxicité associée aux acides gras libres peuvent non seulement être à l'origine d'une stéatose hépatique, mais également d'une apoptose ou mort cellulaire programmée. La mort cellulaire continue entretient à son tour l'inflammation chronique du parenchyme hépatique. Quant à la fibrose secondaire, de nombreux facteurs intra-hépatiques et extra-hépatiques sont impliqués dans son développement, notamment les cellules de Kupffer, les cellules étoilées et les cellules T dans le foie ainsi que l'activation de facteurs de croissance médiée par l'insulinorésistance et l'hyperglycémie. Curieusement, les produits bactériens de germes intestinaux et les adipokines provenant de la graisse viscérale (adiponectine, leptine) jouent également un rôle [2].

Evolution de la maladie

La NAFLD, uniquement caractérisée par une dégénérescence graisseuse des hépatocytes, est considérée comme une hépatopathie bénigne. Cette affection du foie ne raccourcit pas l'espérance de vie. Par contre, faute de données observationnelles à long terme, il n'est pas connu si une NAFLD peut évoluer vers une NASH et vers une affection avancée avec fibrose et cirrhose.

La NASH est considérée comme une hépatopathie avancée. Lorsque le diagnostic de NASH est posé, 10-15% des patients présentent déjà une cirrhose hépatique. Chez les patients atteints de stéatohépatite sans fibrose ou avec fibrose légère, une fibrose voire une cirrhose peut se développer avec l'évolution de la maladie (fig. 2 ); l'activité inflammatoire à la biopsie pratiquée lors du diagnostic constitue le meilleur facteur prédictif d'une progression. Les autres facteurs permet-

tant de prédire une progression de la fibrose ne sont pas précisément connus. La fréquence à laquelle les NASH évoluent vers une cirrhose est elle aussi incertaine. En revanche, il est certain que la fréquence des transplantations hépatiques en raison d'une NASH avancée est en augmentation. Aux Etats-Unis, environ 7% de toutes les transplantations hépatiques sont dues à une NASH; il n'existe pas de chiffres à ce sujet pour l'Europe.

Le risque de développer d'autres affections du syndrome métabolique est considérablement accru chez les patients atteints de NAFLD/NASH. Ainsi, le risque de diabète est augmenté de 2,5 fois. Il est admis que la dégénérescence grasseuse des hépatocytes constitue un facteur pouvant conduire au développement d'une insulino-résistance périphérique. Ainsi, il se pourrait que la stéatose hépatique précède les affections composant le syndrome métabolique et qu'elle ne soit pas uniquement une manifestation hépatique secondaire du syndrome métabolique [6]. Par ailleurs, il a été démontré que la NAFLD et la NASH constituaient des facteurs de risque indépendants de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Le risque de décès par maladies cardiovasculaires était deux fois plus élevé chez les patients atteints de NAFLD/NASH [7].

Marche à suivre dans la pratique clinique quotidienne

Diagnostic

Il est question d'hépatopathie chronique en cas d'élévation des transaminases durant plus de 6 mois. Les hépatopathies chroniques détectées au cabinet du médecin de famille devraient toujours faire l'objet d'un diagnostic approfondi par un spécialiste, même si les diagnostics de NAFLD/NASH sont fréquents dans notre société d'abondance et même si des facteurs de risque correspondants sont présents. Ce diagnostic approfondi inclut un dépistage biochimique pour exclure les hépatites virales (hépatite B et C, vaccination contre l'hépatite A et B), les maladies auto-immunes du foie et des voies biliaires (hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive) et les maladies de surcharge hépatique (hémochromatose, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine), ainsi qu'une échographie abdominale supérieure et une biopsie hépatique.

Par ailleurs, les patients présentant une insulino-résistance et des maladies associées (obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, ovaires polykystiques) devraient être considérés comme une population à risque et devraient régulièrement faire l'objet d'un dépistage de la NAFLD/NASH (détermination des transaminases et échographie du foie) avec examens complémentaires en cas d'anomalies. Chez les patients présentant des facteurs de risque qui vont subir une chirurgie abdominale électorale (par ex. chirurgie bariatrique, cholécystectomie), une biopsie hépatique intra-opératoire est recommandée.

La biopsie hépatique possède une grande valeur diagnostique car elle est capable de mettre en évidence la stéatose, les lésions hépatocytaires, l'inflammation et la fibrose et permet de faire la distinction avec d'autres hépatopathies chroniques. Pour cette raison, elle constitue l'examen de référence pour

le diagnostic de la NAFLD/NASH. Il n'existe pas de système de stadification admis à l'échelle internationale; le NAS (NAFLD activity score) est le plus souvent utilisé. Ce score a été développé et publié en 2005 par Kleiner et al. du «Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network». Les principaux paramètres histologiques inclus dans ce score sont: stéatose, activité inflammatoire lobulaire, ballonnisation hépatocytaire et fibrose [8]. Des tests sériques non invasifs destinés à évaluer le stade de la fibrose, la stéatose ou la stéatohépatite sont en cours de développement et ont en partie été validés dans de petites études. Ils ne remplacent pas la valeur diagnostique de la biopsie et ne peuvent donc pour l'instant pas être recommandés pour la pose du diagnostic. L'échographie, la TDM et l'IRM peuvent également permettre de mettre en évidence une stéatose >20%, mais ces examens ne permettent pas de faire la distinction entre une NAFLD et une NASH ni de déterminer le stade de la fibrose. En cas de forte suspicion de NAFLD/NASH sans signes de fibrose avancée à l'échographie, il peut être justifié d'adopter initialement une attitude attentiste de 6 mois, au cours de laquelle le patient est encouragé à perdre du poids. En cas de persistance de l'hépatopathie malgré une perte de poids effective, une biopsie hépatique est recommandée.

En cas de diagnostic définitif de NAFLD ou de NASH posé par biopsie, il est recommandé de surveiller l'évolution de la maladie au moyen de contrôles réguliers, au minimum une fois par an, incluant la détermination des transaminases et des paramètres de synthèse hépatique, l'évaluation de l'insulino-résistance (glucose, insuline, indice HOMA) et éventuellement un fibroscan en cas de NASH avec fibrose. Par ailleurs, un dépistage régulier des autres affections composant le syndrome métabolique est indiqué. En règle générale, les contrôles peuvent avoir lieu au cabinet du médecin de famille. En cas d'hépatopathie persistante ou progressive, il est nécessaire de pratiquer une nouvelle biopsie hépatique de contrôle au plus tard après 5 ans.

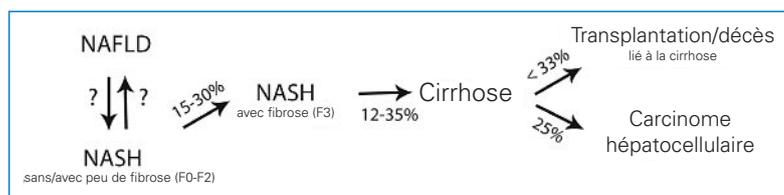


Figure 2

Epidémiologie de la stéatose hépatique non alcoolique/stéatohépatite non alcoolique. Il n'est pas connu si la stéatose hépatique non alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique peuvent se chevaucher ou s'il s'agit de deux maladies différentes. Avec le temps, une stéatohépatite non alcoolique peut évoluer vers une fibrose croissante pouvant aller jusqu'à une cirrhose. Cette dernière peut se compliquer d'une décompensation de la cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire (modifié d'après [9]).

Si une cirrhose du foie est déjà présente, il est recommandé de pratiquer un dépistage du carcinome hépatocellulaire tous les 6 mois par échographie hépatique et détermination des concentrations d'alpha-fœtoprotéine, ainsi qu'un dépistage régulier des varices œsophagiennes.

Traitement

Pour l'instant, il n'existe pas de traitement médicamenteux établi de la NAFLD et de la NASH [2, 9]. Jusqu'à présent, le traitement de choix repose sur la réduction durable du poids corporel au moyen d'un régime alimentaire, du sport et de l'intégration d'activités physiques dans le quotidien, autrement dit de modifications du mode de vie. Tous les patients atteints de NAFLD/NASH devraient bénéficier de conseils sur ce traitement non médicamenteux au cabinet médical et d'aides

La biopsie hépatique constitue l'examen de référence pour le diagnostic de la NAFLD/NASH

concrètes (informations médicales, consultation diététique, associations sportives, analyse de l'activité physique quotidienne). L'efficacité de ce traitement, mesuré

par la normalisation des transaminases et la réduction de la stéatose et de l'inflammation, a pu être démontrée dans différentes études. Sur la base des résultats de ces différentes études, les recommandations internationales préconisent une perte de poids d'au moins 7% par rapport au poids de départ. Malheureusement, de nombreux patients n'atteignent pas cet objectif thérapeutique. Seuls 15% de tous les patients obtiennent une perte de poids de plus de 10% et la plupart d'entre eux reprennent à nouveau du poids après quelques mois. Le type de régime alimentaire n'a pas d'importance. Il est recommandé de renoncer aux «soft drinks» comme la limonade et le cola, car ces boissons contiennent des édulcorants à forte teneur en fructose. Il a récemment été montré que la consommation de fructose favorisait le développement d'une insulino-résistance et d'une NAFLD/NASH [10]. Quant aux acides gras, le rapport oméga 3/oméga 6 joue un rôle; l'augmentation des apports en acides gras insaturés oméga 3 par rapport aux apports en oméga 6 grâce à une modification des habitudes alimentaires et une supplémentation ont entraîné une amélioration de la NAFLD/NASH dans des études et cette mesure peut dès lors être recommandée. D'après les recommandations internationales, dérivées d'études portant sur la prévention du diabète, il est préconisé de

Jusqu'à présent, le traitement de choix repose sur des modifications du mode de vie

pratiquer une activité physique modérée (par ex. marche rapide) de 2,5 heures/semaine et une activité physique intense (par ex. jogging) de 75 min/semaine. Il

est également recommandé de diminuer le plus possible la consommation d'alcool (<20 g/j) pour éviter une inflammation progressive. Le succès thérapeutique devrait être évalué au plus tard après 6 mois.

Le traitement vise également à améliorer les facteurs de risque cardiovasculaire concomitants. A cet effet, un

traitement médicamenteux par statines, antihypertenseurs ou antidiabétiques peut être indiqué, en fonction des affections concomitantes. En cas de traitement par statines, les valeurs hépatiques devraient être contrôlées régulièrement, mais la NAFLD/NASH ne constitue pas une contre-indication au traitement d'une dyslipidémie par statines [11]. La vaccination contre l'hépatite A et B est également indiquée pour prévenir la survenue d'hépatopathies supplémentaires.

En cas d'obésité sévère (IMC >40 kg/m²) et de NASH, il a été montré qu'une opération bariatrique suivie d'une perte de poids significative entraînait une amélioration de la stéatose et de l'inflammation. Ce résultat ne permet pas d'émettre une recommandation applicable à tous les patients; l'indication doit être considérée individuellement. Les patients doivent être soigneusement sélectionnés; ceux présentant par ex. une cirrhose avancée (stade Child B ou C) ne sont pas éligibles pour cette option thérapeutique.

En l'absence d'amélioration sous traitement non médicamenteux, d'autres approches thérapeutiques expérimentales doivent être envisagées chez les patients souffrant d'une stéatopathie à un stade avancé (NASH avec un stade de fibrose selon Kleiner ≥2). Parmi les options thérapeutiques possibles figurent les insulinosensibilisateurs et la vitamine E.

Dans l'ensemble, cinq études menées avec les glitazones (rosiglitazone et pioglitazone) ont montré une réduction des transaminases et de l'activité inflammatoire histologique de la NASH, mais pas d'amélioration de la fibrose.

La NAFLD et la NASH peuvent être considérées comme une manifestation phénotypique de l'insulinorésistance ou du syndrome métabolique

Globalement, la pioglitazone était supérieure à la rosiglitazone [2, 12]. Après la fin du traitement, un rebond de l'activité de la NAFLD/NASH a néanmoins été observé; la durée du traitement n'est donc

pas déterminante. Une tentative de traitement par pioglitazone (30 mg/j) peut être envisagée mais le cas échéant, il sera nécessaire d'instaurer un traitement au long cours, pour lequel il n'existe pas de données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi.

D'après une analyse de la base de données Cochrane de 2007, par rapport à la réduction du poids corporel, la metformine entraîne significativement plus souvent une normalisation des transaminases et une amélioration de la stéatose sur les examens d'imagerie, mais les données concernant l'amélioration histologique de l'inflammation et de la fibrose ne sont pas concluantes [13]. Sur la base de l'expérience à long terme acquise avec la metformine en tant qu'antidiabétique et de son profil d'effets indésirables acceptable, une tentative de traitement par metformine est justifiée; il n'existe pas de recommandations quant à la durée du traitement.

Une récente étude contrôlée contre placebo ayant évalué les effets de la vitamine E et de la pioglitazone a montré une amélioration du score histologique (NAS) dans les deux groupes de traitement; toutefois, dans les deux groupes, les concentrations de transaminases ont à nouveau augmenté pour atteindre les valeurs ini-

tiales, ce qui suggère que seul un traitement à long terme par ces médicaments permet d'obtenir une amélioration durable. Dans l'ensemble, la vitamine E était supérieure à la pioglitazone dans cette étude. Aucun effet indésirable pertinent n'est survenu sous vitamine E [14]. Par conséquent, une tentative de traitement par vitamine E (800 UI/j) est également justifiée.

L'orlistat, l'acide ursodésoxycholique, la bétaine, la pentoxifylline, le rimonabant et le probucol ont été évalués dans des études mais ces médicaments ne peuvent pour l'instant pas être recommandés en raison d'un bénéfice thérapeutique insuffisant ou d'effets indésirables inacceptables.

Perspectives des études et approches thérapeutiques expérimentales

Les études scientifiques actuelles portant sur la NAFLD et la NASH visent principalement à mieux comprendre la physiopathologie de ces affections afin de définir les éléments clés de la pathogenèse comme cibles thérapeutiques. En raison de la prévalence élevée de ces affections, un autre objectif est de pouvoir différencier la NAFLD et la NASH grâce à des méthodes non invasives et d'identifier des paramètres reflétant la progression de la fibrose. Il pourrait ainsi être possible de réaliser une stratification du risque parmi les patients atteints de NAFLD/NASH afin de sélectionner les patients qui doivent faire l'objet de contrôles et d'un traitement. Les études futures devront donc se concentrer sur le développement de paramètres histologiques et sur l'évaluation de complications telles que la cirrhose hépatique et les événements cardiovasculaires sur le long terme.

Jusqu'à présent, plusieurs substances ont entraîné une amélioration de la NAFLD/NASH *in vitro* et dans des

études chez l'animal. Parmi les traitements actuellement évalués dans des études cliniques figurent notamment les acides gras insaturés oméga 3, l'acarbose, l'exénatide, les statines, le resvératrol, le losartan et les saignées.

Parallèlement au traitement de l'insulinorésistance et de l'obésité, l'objectif thérapeutique est d'établir un traitement anti-inflammatoire capable de bloquer les effets des acides gras libres et des cytokines sur l'inflammation et le développement de la fibrose dans le foie.

Remerciements

Nous remercions Monsieur PD Dr Luigi Tornillo, pathologies gastro-intestinales, institut de pathologie, Université de Bâle, pour la sélection des illustrations histologiques.

Correspondance:

Prof. Markus H. Heim
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
markus.heim@unibas.ch

Références recommandées

- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–84.
- Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, Tell G, Tiribelli C. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med.* 2008;14:72–81.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–21.
- Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49:306–17.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Nicht-alkoholische Fettleber und Steatohepatitis: hepatische Manifestationen des metabolischen Syndroms /

Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique: Manifestations hépatiques du syndrome métabolique

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112–7.
- 2 Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–84.
- 3 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42:44–52.
- 4 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5.
- 5 Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, Tell G, Tiribelli C. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med.* 2008;14:72–81.
- 6 Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:861–7.
- 7 Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008;51:1947–53.
- 8 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–21.
- 9 Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010;42:272–82.
- 10 Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;48:993–9.
- 11 Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:349–56.
- 12 Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49:306–17.
- 13 Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005166.
- 14 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675–85.