



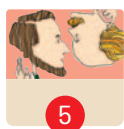



indice

la voce del gastroenterologo

	introduzione	2
	patologia	3
	diagnosi	4
	terapia	5
	caro collega	7
	bibliografia	7

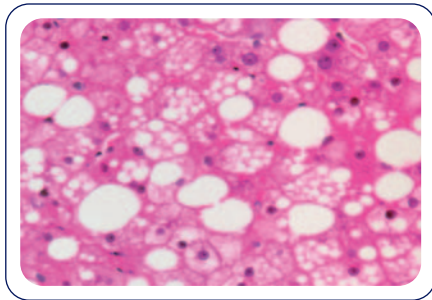


La steatosi epatica è l'accumulo, negli epatociti, di grassi, prevalentemente trigliceridi, per più del 5% del peso totale del fegato con organizzazione degli stessi in micro e macrovescicole di lipidi (**Figura 1**).

Oggi, il "fegato grasso", che rappresenta una nuova entità nosologica di patologia epatica cronica, rappresenta una vera "epidemia" dei Paesi occidentali con punte di elevata prevalenza anche fra i bambini ed è valutato con sempre maggiore frequenza sia nella pratica clinica che nella ricerca scientifica (1).

Figura 1

Steatosi micro e macrovescicolare



La **Tabella I** riporta le principali cause note di fegato grasso. Come riportato, la maggiore prevalenza di fegato grasso nella popolazione generale è da ascrivere all'alcol (oggi denominato con la sigla AFLD, dall'inglese Alcoholic Fatty Liver Disease), e a patologie metaboliche (NAFLD, dall'inglese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).

Alla luce delle nuove conoscenze, si è confermato che in una percentuale variabile dal 5 al 30% dei casi, a seconda

Tabella I

Cause principali di fegato grasso

Consumo di alcol >20-30 g/die
Obesità e insulino-resistenza
Uso di farmaci e prodotti erboristici (tamoxifene, diltiazem, tetracicline, valproato di sodio, amiodarone, antinfiammatori non steroidei, vitamina A, salicilati Warfarin, ecc.)
Esposizione a tossici ambientali (idrocarburi, benzene ed altri solventi, fosfora, canfora)
Infezione cronica da HCV genotipo 3
Malattia celiaca
Disordini congeniti del metabolismo lipidico
Diete severe e/o interventi chirurgici di by-pass intestinale
Nutrizione parenterale protratta
Gravidanza
Sindrome di Reye
Cause sconosciute

dell'etnia, del sesso e dell'età, sia le AFLD che le NAFLD possono evolvere verso una steatoepatite cronica e poi verso una cirrosi e tutte le complicanze relative, compreso l'epatocarcinoma (HCC) (2). Attualmente si calcola che in Italia, su una popolazione generale, la prevalenza delle malattie epatiche da virus epatici maggiori è di circa il 10% per HBV e del 60% per HCV; la prevalenza delle malattie da alcol (la steatosi epatica è presente nell'80% dei soggetti che abitualmente consumano più di 30-40 g di etanolo/die) si aggira intorno al 13% e quella del fegato grasso non alcolico intorno al 10%. Tuttavia, in termini di incidenza, si registra un netto calo delle malattie virali, con contemporaneo significativo incremento della patologia epatica da etanolo e soprattutto delle NAFLD, che passano, come casi incidenti, a circa il 18% (3).

La rilevanza epidemiologica della NAFLD è legata al fatto che essa è frequentemente associata a sovrappeso corporeo o chiara obesità, condizioni fortemente crescenti in tutti i Paesi industrializzati, compresa l'Italia (4). I soggetti con obesità centrale sono, inoltre, più predisposti allo sviluppo di diabete ed ipertensione così come di steatosi epatica. Pazienti con diabete di tipo 2 presentano fegato grasso nel 70% dei casi. Uso di alcol o obesità associati a diabete portano tale prevalenza fino al 100% dei casi. La NAFLD è, quindi, in stretta correlazione con il sovrappeso, l'obesità e quella che viene definita "sindrome metabolica". Per converso, è oggi chiaramente dimostrato che

anche l'alcol, a dosi considerate "non dannose" per il fegato, diviene invece fattore di danno a partire da 1-2 bicchieri di vino al giorno se il soggetto che beve è in sovrappeso o obeso e/o diabetico. La steatosi è oggi considerata la componente epatica della sindrome metabolica, ed è stato dimostrato che pazienti con fegato grasso muoiono per patologie cardiovascolari in numero maggiore rispetto a quelli che non lo presentano (5, 6).

Sempre più numerosa è la letteratura riguardante gli stretti rapporti esistenti tra steatosi ed epatite da virus C (7). Le caratteristiche associate con la presenza di steatosi nei pazienti con epatite cronica da virus C sono molteplici; da un lato sono caratteristiche del paziente quali il BMI elevato, l'ipertrigliceridemia, l'ipercolesterolemia, il consumo di alcol, l'età, la presenza di diabete mellito di tipo 2; dall'altro sono caratteristiche del virus (8). Infatti, alcuni studi hanno mostrato come il genotipo del virus dell'epatite C più frequentemente associato a steatosi epatica sia il 3. Tale virus, infatti, interferisce direttamente con il metabolismo mitocondriale dei lipidi ed induce perossidazione lipidica. La steatosi influenza il decorso della malattia nei pazienti con infezione da HCV; sembra essere, infatti, evidente come uno dei fattori associati a progressione verso la fibrosi sia la steatosi e come essa rappresenti anche un fattore di rischio verso l'HCC. Inoltre la steatosi influenza negativamente la risposta alla terapia con interferone e ribavirina nei pazienti infettati da HCV non genotipo 3. Viceversa, nei pazienti infetti da genotipo 3, la terapia interferonica induce anche miglioramento o regressione della steatosi (9).

La NAFLD è anche stata descritta in pazienti che fanno uso di farmaci quali diltiazem, amiodarone, tamoxifene. L'esposizione professionale a prodotti chimici (solventi organici e dimetilformamide) è anch'essa associata ad insorgenza di steatosi, ma dati di prevalenza non sono disponibili (10).

Crescente è, anche in Italia, l'uso di prodotti erboristici e/o di medicine alternative, le cui componenti sono spesso non dichiarate o non soggette a controlli di qualità. Pertanto allo stato attuale è difficile riconoscere un nesso diretto fra ogni singolo prodotto ed eventuale steatosi epatica; va, tuttavia, segnalato che la letteratura internazionale evidenzia la patologia epatica da tossici ambientali in genere come tipica del terzo millennio (11). Steatosi è altresì conseguente a terapia parenterale protratta, quando l'infusione dei nutrienti eccede in glucidi e non è bilanciata nel rapporto con i lipidi e gli aminoacidi o nel contenuto in colina.

Il nostro gruppo ha qualche anno fa condotto uno studio multicentrico regionale volto a valutare la tipologia del paziente con steatosi epatica in alcuni ambulatori di epa-

tologia della città di Napoli. Da tale studio è emerso che il prototipo del paziente con NAFLD è il maschio giovane in moderato sovrappeso (12). Tale progetto è stato poi ampliato su casistica nazionale, con risultati del tutto sovrapponibili. In entrambi gli studi, il 10% dei pazienti suddetti, in assenza di segni o sintomi particolari di malattia diversi da quelli presentati dagli altri, aveva già cirrosi all'istologia epatica (13).

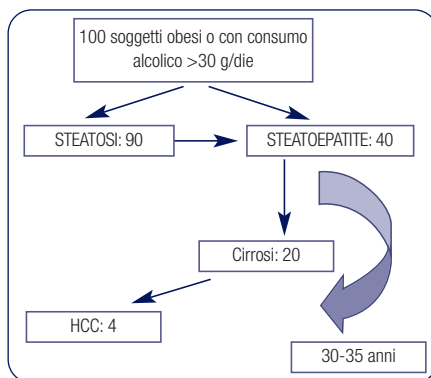


Lo spettro della patologia epatica secondaria a steatosi epatica è riportato in **Figura 2**.

Oggi una larga serie di dati sperimentali nell'animale e nell'uomo indicano come la steatosi epatica sia una patologia progressiva fino alla cirrosi e all'HCC. Si calcola che oltre il 50% delle cosiddette cirrosi criptogenetiche sia

Figura 2

Possibile evoluzione della steatosi epatica



dovuta a NAFLD e che certamente l'obesità è un fattore favorente il cancro del fegato, anche in assenza di virus epatitici. La contemporanea presenza di alcol aumenta fortemente tale rischio.

L'accumulo di trigliceridi nel citoplasma dell'epatocita può verificarsi attraverso diverse vie:

- a. aumentata sintesi;
- b. ridotta ossidazione;
- c. ridotta escrezione.

L'ossidazione completa dell'etanolo interferisce con ciascuna di queste tre vie.

All'aumentata sintesi concorre principalmente l'alterazione del potenziale redox cellulare e l'alterato rapporto NAD/NADH. L'aumentata produzione di NADH e di acetato rappresentano, infatti, un substrato per la sintesi di acidi grassi, cui concorre anche l'aumento dei chetoni prodotti nel mitocondrio.

La ridotta ossidazione degli acidi grassi dipende dal danno ossidativo mitocondriale, con conseguente inibizione dell'attività degli enzimi responsabili della beta-ossidazione degli acidi grassi. La ridotta escrezione è cagionata dal rigonfiamento cellulare, dall'alterazione del citoscheletro nonché dalla ridotta sintesi di apolipoproteina B indotti dall'acetaldeide. L'acetato, inoltre, riduce ulteriormente l'ossidazione degli acidi grassi e ne aumenta la sintesi attraverso un'aumentata produzione di acetyl-CoA. Infatti, i metaboliti dell'etanolo interferiscono con la funzione di alcuni importanti recettori, come il PPAR-alfa, che regola il trasporto, dal mitocondrio al citoplasma e viceversa, di vari enzimi implicati nel metabolismo dei lipidi e dei carboidrati. L'acetaldeide inoltre aumenta l'attività trascrizionale dei geni controllati dalla proteina SREBP-1, che controlla la sintesi di acidi grassi e trigliceridi via acetyl-CoA. Il metabolismo dell'acetato via acetyl-coA porta anche ad un aumento dell'AMP, che è metabolizzato ad adenosina, potente vasodilatatore capace di legarsi ai recettori endoteliali per le purine e di indurre la sintesi di NO, che determinerà a sua volta un aumento del flusso portale. Ciò spiega il motivo per cui, in caso di danno epatico da etanolo, l'ipertensione portale (facilitata anche dalla sclerosi perivenulare) si può manifestare anche in assenza di cirrosi. La comparsa di steatosi è piuttosto rapida ma può essere suscettibile di regressione dopo alcune settimane di astinenza. L'attivazione dei recettori di membrana epatocitaria, la presenza di prodotti di perossidazione lipidica (fondamentalmente 4-idrossinonenale), la perdita di antiossidanti, l'elevato consumo energetico e l'attivazione citochinica portano ad apoptosi e necrosi dell'epatocita, con richiamo di neutrofili (infiammazione), attivazione delle cellule di Kupffer e delle cellule stellate con deposizione di

collagene e matrice extracellulare (fibrosi), rigenerazione cellulare non controllata con sviluppo di cirrosi e successivamente HCC.

In assenza di consumo alcolico (NAFLD), diversi studi hanno indicato quale meccanismo patogenetico fondamentale la "resistenza" all'azione dell'insulina, sia nel tessuto adiposo sia nel fegato (14).

Conseguenza dell'insulino-resistenza nei tessuti periferici è l'aumentato afflusso portale di acidi grassi, rilasciati soprattutto dagli adipociti del grasso viscerale. Un aumento dei lipidi che arrivano al fegato è dovuto anche ad un aumentato trasporto di acidi grassi al fegato attraverso i chilomicroni provenienti dalla dieta. Nel fegato, l'iperinsulinemia blocca l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi che, di conseguenza, si accumulano e vengono poi in parte metabolizzati dai perossisomi o dai citocromi con produzione secondaria di specie altamente reattive.

Tali eventi culminano nel quadro istologico della steatosi. Da qui in poi il danno prosegue a cascata in maniera simile a quello innescato dall'alcol. Si calcola che la NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis) rappresenti circa il 20% delle NAFLD, che la fibrosi marcata si instauri su una NASH in circa 5 anni e che fino al 30% delle NASH diventino cirrosi.

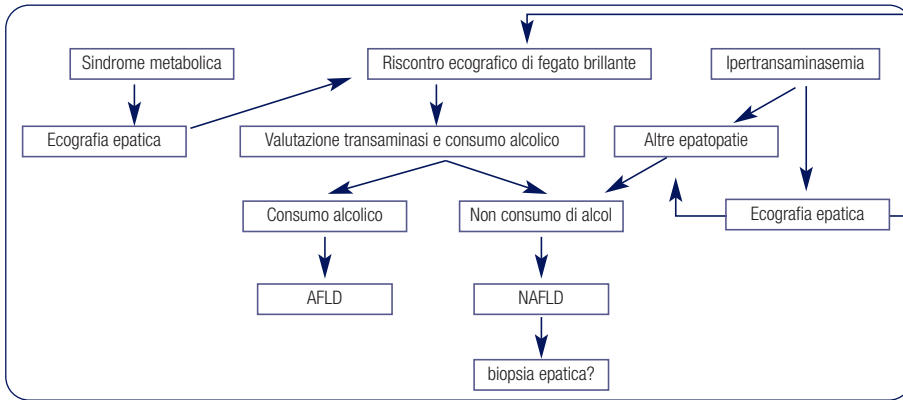


La diagnosi precoce di steatosi è indispensabile (15) perché:

- allo stadio iniziale può essere reversibile,
- può essere cofattore di danno da altre cause,
- evolve nel tempo fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma,
- è fattore di rischio aggiuntivo per malattie metaboliche (diabete) e cardiovascolari.

Figura 3

Flow-chart: approccio diagnostico alla steatosi epatica



La diagnosi di steatosi nella pratica clinica è basata sul riscontro ecografico di fegato brillante. La differenza fra AFLD/NAFLD si ha solo sulla base dei dati anamnestici (consumo alcolico >20-30 g/die). Può essere presente ipertransaminasemia cronica, anche di moderata entità, associata o meno ad incremento contemporaneo di gamma-glutamilmil transpeptidasi (gamma-GT). Tutti questi dati tuttavia non discriminano fra semplice steatosi o malattia già evolutiva (steatoepatite con o senza fibrosi), e nemmeno la TC e la RMN aggiungono dati predittivi in tal senso. È stato suggerito che

- BMI,
- età,
- sesso maschile,
- AST/ALT >1,
- ALT >2 volte i valori normali,
- trigliceridemia >150 mg/dL,
- alta ferritinemia,

siano fattori predittivi di evoluzione di malattia nelle NAFLD, mentre per le AFLD va aggiunto il consumo continuo di alcol. Tuttavia, allo stato attuale l'unico gold standard per la diagnosi è la biopsia epatica. Data, però, la notevole prevalenza nella popolazione generale di tale tipo di danno, ciò significherebbe sottoporre a tale accertamento diagnostico invasivo un enorme numero di persone. Proprio per tale ragione attualmente il mondo scientifico sta valutando altri aspetti, quali ad esempio:

- a. il valore predittivo degli indici umorali di fibrosi epatica e/o l'utilizzo di nuovi marcatori (steatotest, fibromax);
- b. l'utilizzo di metodiche alternative per la diagnosi di fibrosi (FIBROSCAN).

Al momento, però, mancano dati scientifici conclusivi.

Percorsi diagnostici

La **Figura 3** riporta una flow-chart diagnostica da seguire nel paziente con ipertransaminasemia cronica e/o il riscontro di fegato brillante all'ecografia, in assenza di infezione da virus epatici maggiori e dopo l'esclusione di altri tipi di danno epatico cronico (farmaci, celiachia, malattie congenite).



In assenza di diagnosi istologica la scelta del paziente da trattare è basata solo sull'esperienza del medico, che dovrebbe valutare e trattare le patologie associate, se presenti, e monitorare ogni soggetto.

Perché trattare la steatosi epatica:

- perché è potenzialmente evolutiva o suscettibile di regressione

- perché è più suscettibile di eventuali ulteriori insulti rispetto al fegato sano
- perché è un fattore di rischio per mortalità cardiovascolare e diabete

Il punto chiave dell'intervento terapeutico è volto a modificare la storia naturale della malattia. Quando ci si trova di fronte ad un quadro di NAFLD da cause note, il primo trattamento è ovviamente quello di abolire la causa. Ciò vale anche per l'associazione NAFLD e HCV quando il genotipo del virus C è il 3, la cui eradicazione determina regressione della steatosi.

Tuttavia, anche in presenza di cause note, la malattia può essere già evoluta o in corso di evoluzione, pertanto, oltre la rimozione della causa, potrebbero risultare utili interventi terapeutici specifici.

Nessun trattamento medico-farmacologico è apparso efficace nella totalità dei casi di NASH anche se alcuni trattamenti dietetico-comportamentali e farmacologici si sono dimostrati più o meno utili. Fino ad oggi il trattamento corrente della NASH è stato finalizzato alla gestione delle condizioni cliniche associate, quali l'obesità, il diabete mellito, la dislipidemia, ed alla sospensione di eventuali farmaci potenzialmente epatotossici (16, 17).

Nei pazienti obesi, il primo step terapeutico prevede un programma educativo e dietetico allo scopo di raggiungere, gradualmente, un calo ponderale efficace (16).

Nei pazienti che presentano dislipidemia e/o diabete è raccomandato un appropriato controllo metabolico.

La terapia farmacologica diventa importante in quei pazienti che non presentano rischi associati (non obesi, non diabetici) o in quelli che non riescono a mantenere a lungo termine il calo ponderale ottenuto.

Gli obiettivi di ogni trattamento sono:

- ridurre la steatosi,
- ridurre la progressione verso la steatoepatite,
- bloccare o ridurre la fibrosi.

Ridurre il peso corporeo attraverso regimi dietetici ipocalorici ed esercizio fisico rappresentano, quindi, il primo approccio nel paziente con steatosi, se in sovrappeso. Diversi studi hanno dimostrato come queste due misure volte a migliorare lo stile di vita inducano un miglioramento del danno epatico, sia valutato con parametri biochimici, sia all'istologia (18, 19, 20).

Dieta ipocalorica ed esercizio fisico riducono altresì lo score di fibrosi nel fegato. Tuttavia i dati della letteratura non sono univoci su questi risultati ed anche in precedenti esperienze del nostro gruppo la dieta, quando seguita, induce un miglioramento degli indici di funzione epatica nel 40% dei casi. Inoltre va ricordato che non tutti i pazienti

con NAFLD sono in sovrappeso, e che l'esatta composizione della dieta da consigliare è ancora del tutto da definire. Infatti, i dati della letteratura suggeriscono che più che i lipidi in sé, è il rapporto saturi/polinsaturi che deve essere preso in considerazione, e che fondamentale è la variazione quantitativa/qualitativa dei carboidrati, con riduzione di quelli ad alto indice glicemico.

Un recente lavoro ha documentato un ruolo positivo per la supplementazione dietetica con omega-3, anche se in un piccolo numero di pazienti, mostrando riduzione delle transaminasi e miglioramento ecografico della steatosi in pazienti con NAFLD rispetto ad un gruppo di controllo (21). Farmaci insulino-sensibilizzanti vecchi (metformina) e nuovi (tiatzolidinici) hanno mostrato un certo effetto anche sul danno epatico, ma solo pochi lavori scientifici hanno riscontrato un miglioramento istologico dopo trattamento. In ogni caso, con questa classe di farmaci la steatosi ritorna alla sospensione della terapia, che quindi dovrebbe essere continuata per un tempo indefinito, con l'ovvia conseguenza di aumento di rischio per eventuali effetti collaterali (22-28). Sulla base di tali considerazioni, pur in presenza di valide prospettive, non possiamo oggi considerare tali farmaci bagaglio terapeutico per le NAFLD da utilizzare in tutti i pazienti nella pratica clinica quotidiana. Clofibrato, gemfibrozil, atorvastatina e probucolo hanno indotto solo miglioramenti passeggeri degli indici di danno epatico, senza significative variazioni istologiche quando valutate (29-34). Pertanto, anche questi farmaci non sono indicati specificamente quale presidio terapeutico nella pratica clinica quotidiana.

Diversi antiossidanti sono stati studiati negli anni nell'animale e nell'uomo: tra questi la vitamina E e la sillimarina (35-42). L'aggiunta di 800 UI di vitamina E ad una dieta ipocalorica e ad esercizio fisico non ha mostrato miglioramenti aggiuntivi, mentre vitamina E associata a vitamina C ha indotto un significativo miglioramento della fibrosi in pazienti con NASH. Nell'uomo, la sillimarina protegge dal danno epatico cronico alcol-mediato e sono stati a tutt'oggi effettuati, oltre numerosi studi non controllati, 14 trials in pazienti con altre epatopatie croniche, comprese quelle da HCV. Il componente attivo della sillimarina è la silibina, che ha dimostrato avere, in vitro, nell'animale e nell'uomo, attività antiossidante, antisteatosica ed antifibrotica. Infatti, la silibina riduce la perossidazione lipidica e il danno di membrana, blocca la produzione di TNF-alfa e di TGF-beta-1. Un nostro preliminare studio pilota è stato effettuato per valutare un nuovo complesso farmacologico (**silibina + vitamina E + fosfolipidi - RealSIL - IBI-Lorenzini**) su alcuni parametri di sindrome metabolica e di fibrosi epatica in pazienti con NAFLD con o senza la contemporanea presenza di

epatite cronica HCV-correlata (43). I risultati dello studio hanno mostrato che il composto è attivo in vivo, riducendo significativamente sia gli indici di danno epatico (transaminasi e gamma-GT), sia lo score ecografico di steatosi, nonché i livelli plasmatici di alcuni markers di fibrosi. Un trial clinico controllato versus placebo in doppio cieco è attualmente in via di conclusione sia in Italia che negli USA su tale prodotto (silibina variamente coniugata).

alterazioni metaboliche di accompagnamento. In ogni singolo caso, il medico potrà valutare la terapia più adatta a quel paziente, ricordando che il farmaco da utilizzare, oltre che efficace, dovrà essere privo di effetti collaterali specie se per lunghi periodi di somministrazione.



Il fegato grasso rappresenta oggi una delle principali cause di malattie croniche del fegato. Le sue peculiarità sono:

- a.** la comparsa in giovane età;
- b.** il potenziale evolutivo;
- c.** il ruolo di possibile substrato negativo quando si sovrappongono altri cofattori di danno epatico.

La sua stretta associazione con l'obesità e le malattie metaboliche ne fanno ipotizzare una crescente incidenza futura, e già oggi tale patologia è presente nei bambini. Nella pratica clinica, un'ipertransaminasemia cronica a genesi non nota è nella maggioranza dei casi attribuibile a fegato grasso. Non è possibile allo stato attuale poter diagnosticare l'entità del coinvolgimento epatico se non attraverso la biopsia. Presidi terapeutici efficaci possono essere la dieta e l'esercizio fisico. Tuttavia essi sono poco accettati nella pratica clinica soprattutto per periodi prolungati, e perciò è necessario che si creino programmi di educazione socio-sanitaria volti a stressare l'importanza di un corretto stile di vita globale valido anche per la prevenzione e la cura delle malattie croniche del fegato.

L'approccio terapeutico di tipo farmacologico non è attualmente ben definito, soprattutto quando mancano anche le



1. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Craxi A, Almasio P. The etiology of chronic hepatitis in Italy: results from a multicentre national study. *Dig Liver Dis* 2004; 36 (12): 829-33.
2. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40 (4): 820-6.
3. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (11): 1087-93.
4. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi Am. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (5): S97-103.
5. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2362-74.
6. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004; 5 (1): 27-42.
7. Hu KQ, Kyulo NQ, Esrailian E, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004; 40 (1): 147-54.
8. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004; 39 (5): 1239-47.
9. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004; 41 (1): 132-8.
10. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (4): 373-80.
11. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (5): 451-71.

12. Loguercio C, De Girolamo V, De Sio I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol* 2001; 35 (5): 568-74.
13. Loguercio C, De Simone T, D'auria MV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre clinical study by the Italian Association for the Study of the Liver. *Dig Liver Dis* 2004; 36 (6): 398-405.
14. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005; 38 (3): 203-17.
15. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8 (3): 521-33.
16. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39 (6): 1647-54.
17. Huang MA, Greenson JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (5): 1072-81.
18. Solga S, Alkhuraishie AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49 (10): 1578-83.
19. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53 (3): 413-9.
20. Bergasa NV, Mehlman J, Bir K. Aerobic exercise: a potential therapeutic intervention for patients with liver disease. *Med Hypotheses* 2004; 62 (6): 935-41.
21. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 194-9.
22. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (8): 854-8.
23. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (1): 23-8.
24. Ugun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (5): 537-44.
25. Schwimmer JB, Middleton MS, Deusch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (7): 871-9.
26. Kawaguchi K, Sakaida I, Tsuchiya M, Omori K, Takami T, Okita K. Pioglitazone prevents hepatic steatosis, fibrosis, and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 315 (1): 187-95.
27. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39 (1): 188-96.
28. Neuschwander-Tetri BA, Brun EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38 (4): 1008-17.
29. Trappolieri M, Tuccillo C, Federico A, et al. The treatment of NAFLD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9 (5): 299-304.
30. Oberli F, Pilette C, Rifflet H, et al. Effects of simvastatin, pentoxifylline and spironolactone on hepatic fibrosis and portal hypertension in rats with bile duct ligation. *Hepatology* 1997; 26 (6): 1363-71.
31. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23 (6): 1464-7.
32. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31 (2): 384.
33. Kiyici M, Gulen M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (12): 713-8.
34. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probucon in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38 (4): 414-8.
35. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (12): 1107-15.
36. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (11): 2485-90.
37. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136 (6): 734-8.
38. Parés A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28: 615-21.
39. Valenzuela A, Lagos C, Schmidt K, Videla L. Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 2209-12.
40. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Bio Drugs* 2001; 15 (7): 465-89.
41. Di Sario A, Bendie E, Taffetani S. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 869-76.
42. Federico A, Tuccillo C, Biscaglia G, et al. The effect of a chronic treatment with silybinin on insulin-resistance and plasma markers of liver fibrosis in patients with chronic liver damage. *Hepatology* 2004; 40 (suppl): 969.
43. Loguercio C, Federico A, Trappolieri M, et al. The effect of a Silybin - vitamin E - phospholipid complex on non alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (9): 2387-95.