

NONALKOLİK STEATOHEPATİTTE URSODEOKSİKOLİK ASİT TEDAVİSİ

Ahmet Bektaş* • Ali Reşit Beyler*

ÖZET

Nonalkolik steatohepatit (NASH), serum transaminaz yüksekliği, karaciğer steatozu ve inflamasyonu ile karakterize, bazen fibrozis bulunan ve siroza ilerleyebilen bir hastalıktır. Potansiyel olarak ciddi olan bu hastalığın bilinen etkin bir tedavisi yoktur. Bu çalışmada hepatositoprotektif ve membran stabilizan etkisi bulunan ursodeoksikolik asit'in (UDCA) NASH tedavisindeki etkinliğini araştırdık. UDCA'ı 16 hastaya 10 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle verdik. Vakalar tedavi sonrası 6 ay takip edildi. Tedavi sonunda ortalama ALT, AST ve GGT düzeylerinde belirgin düşme oldu ($p<0.05$). Tedavi sonrası takibinde ALT, AST ve GGT düzeyleri yükseldi ancak ALT tedavi öncesi bazal düzeyinden daha düşüktü ($p<0.05$). AP, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL kolesterol, total ve direkt bilirubin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı. Tedavi öncesi %32 vakada hafif-orta derecede fibrozis vardı. Tedavi sonrası bu vakaların biyopsilerinde değişiklik olmadı. Sonuç olarak tedavi sonunda ALT, AST ve GGT düzeylerinde düşme oldu, ancak histopatolojik düzelme gözlenmedi. Tedavi kesildikten sonra enzim düzeyleri tekrar yükseldi. NASH'de UDCA etkinliği randomize, kontrollü daha uzun süreli çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik steatohepatit, ursodeoksikolik asit

SUMMARY

Ursodeoxycholic Acid Treatment in Nonalcoholic Steatohepatitis

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is characterized by elevated serum aminotransferase activities with hepatic steatosis, inflammation, and occasionally fibrosis that may progress to cirrhosis. There is no proved treatment for this potentially serious disorder. We performed a study to investigate the efficacy of a hepatocytoprotective and membrane stabilizer agent, ursodeoxycholic acid (UDCA), in the treatment of NASH. Sixteen patients received 10 mg/kg/day UDCA for 6 months. The patients were followed 6 months after the treatment. The decreases in mean serum levels of ALT, AST and GGT were significant at the end of therapy ($p<0.05$). Following six months after the therapy the mean values of AST, ALT and GGT elevated, but ALT level was low from the baseline ($p<0.05$). There were no change in the levels of AP, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL cholesterol, total and conjugated bilirubin. There were low or mediate fibrosis in 32% of patients in liver biopsy which were unchanged after the treatment.

From our experience in this study, we conclude that treatment of NASH for six months with UDCA results in significant improvement in ALT, AST and GGT, but hepatic steatosis. Reevaluation were seen in AST and GGT levels 6 months after the therapy. The possible benefit of UDCA in NASH should be further investigated with randomized, controlled studies.

Key words: Nonalcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid

Nonalkolik steatohepatit (NASH) terimi ilk kez 1980 yılında Ludwig ve ark. tarafından kullanılan, etyolojisinde alkol olmayan, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, karaciğer biyopsisinde makroveziküller yağlanma, parankimal inflamasyon, bazen de fibrozis ve siroz bulgularının gözlemlendiği bir hastalıktır (1). NASH yerine steatonekroz, diyabetik hepatit, idyopatik steatohepatit terimleri de kullanılmış, ancak NASH

kabul gören isimdir (2). NASH karaciğer biyopsilerinin %1.2-9'unda görülür. Genel popülasyonda otopside %0.3, obezlerde %1.8 vakada steatohepatit sonucu gelişen siroz saptanmıştır. Tüm sirozluların %12'si obeziteye bağlı sirozdur. Literatürde NASH'li vakaların ortalama 1-7 yıl takibinde %3 vakada düzelme olmuş, %54 vakada herhangi bir değişiklik görülmemiş, %43'ünde histopatolojik ilerleme, %8-17 oranında da

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

siroz geliştiği saptanmıştır (3). Bu verilere baktığımızda NASH'in önemli bir sağlık sorunu olduğu ortadadır.

NASH'li vakaların tedavisi konusunda yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. Obez vakalarda zayıflama önerilen tedavidir. Sınırlı sayıda çalışmada, hepatositoprotektif, membran stabilizan ve immünomodülatör etkisi saptanan ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanılmıştır (4). Kliniğimizde karaciğer fonksiyonları yüksek, steatohepatit tanısı alan vakalarda UDCA'in etkinliğini saptamak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

MATERYAL VE METOD

Mayıs 1996- Mayıs 1998 tarihleri arasında, transaminazları en az 6 ay süreyle yüksek seyretmiş olan, etyolojiye yönelik çalışmalarda HBsAg(-), anti-HCV(-), PCR HBV-DNA ve HCV-RNA (-), serum demiri, ferritin, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, tiroid fonksiyon testleri normal, ANA(-), AMA(-), LKM-M1(-), anti-düz kas antikoru(-) olan, alkol kullanma anamnezi olmayan, mesleki hepatotoksik madde teması bulunmayan toplam 21 (10 E, 11 K) vaka çalışmaya alındı. Vakalarda yapılan üst abdominal ultrasonografide karaciğer parankim ekosunda diffüz artış hepatosteatozla uyumluydu. Vakaların tedavi öncesi karaciğer biyopsilerinde makroveziküler yağlanma, inflamasyon ve bazı vakalarda fibrozis vardı. Fibrozis saptanan vakalarda tedavi sonrası kontrol biyopsisi yapıldı. Vakalara hastalığıyla ilgili bilgi verildi, tedavi ve amaçları açıklandı, hastanın onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Vakaların tedavi öncesi boy ve kilosu kaydedildi, vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. 10 mg/kg/gün dozunda UDCA (Ursofalk, Ali Raif, Türkiye) 6 ay süreyle verildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 1., 6. ayları ile tedavi bitiminden 6 ay sonra serum ALT, AST, GGT, AP, AKŞ, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, total ve direkt bilirübin düzeylerine bakıldı. Tedavi bitiminde BMI tekrar değerlendirildi, tedavi öncesine göre farklılık yoktu. İki vakanın başka ilaç kullanması, 2 vakanın UDCA'i düzensiz alması, bir vaka da kontrollere gelmemesi üzerine toplam 5 vaka çalışmadan çıkarıldı. Toplam 16 vaka (7E, 9K) çalışmayı tamamladı.

İstatistiksel inceleme SPSS 7.0 paket programı ile, iki eş arasındaki farkın önem kontrolü için t-testi ve Fisher exact test uygulanarak yapıldı. Ortalamalar \pm standart sapma (SD) olarak verildi. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 16 vakanın yaş ortalaması 46.5 ± 12.2 , BMI 31.1 ± 6.8 idi. Vakaların tedavi öncesi

10'unda halsizlik, 8'inde şişkinlik, 2'sinde karın sağ üst kadran ağrısı vardı. Üç vaka ise asemptomatikti. Tedavi sonrası vakaların 10'u asemptomatikti. Üçünde şişkinlik, ikisinde halsizlik ve birinde sağ üst kadran ağrısı şikayeti vardı. Tedaviye bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Vakaların 2'sinde hipertansiyon vardı, biri atenolol, diğeri amlodipin kullanıyordu. Üç vakada tip 2 DM vardı ve oral antidiyabetik kullanıyorlardı. Üç vakada oral glukoz tolerans testinde bozukluk saptandı. Tedavi öncesi vakaların 6'sında hiperkolesterolemi, 7'sinde hipertrigliseridemi, tedavi sonrası ise 5'inde hiperkolesterolemi, 6'sında hipertrigliseridemi saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası 4'er vakada hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi aynı anda bulunuyordu. Yani tedavi öncesi vakaların %56'sında hiperkolesterolemi ve/veya hipertrigliseridemi vardı.

Tedavi öncesi karaciğer biyopsilerinde %32 vakada hafif-orta derecede fibrozis, vakaların tümünde makroveziküler yağlanma, fokal karaciğer hücre harabiyeti, mikst selüler infiltrasyon saptandı. Fibrozis saptanan vakaların tedavi sonrası kontrol karaciğer biyopsilerinde fark bulunmadı. Tablo 1'de vakaların genel özellikleri ve semptomatolojisi özetlenmiştir.

Tablo 1: UDCA Tedavisi Uygulanan Vakaların Genel Özellikleri ve Semptomatoloji

Toplam vaka	16 (7E, 9K)	
Yaş ortalaması	46.5 \pm 12.2	
BMI	31.1 \pm 6.8	
Hipertansiyon(n)	2 (atenolol ve amlodipin kullanıyorlardı)	
Tip II DM (n)	3	
Oral glukoz intoleransı (n)	3	
Semptomlar (n)*	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Asemptomatik	3	10
Halsizlik	10	2
Şişkinlik	8	3
Sağ üst kadran ağrısı	2	1
Hiperkolesterolemi (n)	6	5**
Hipertrigliseridemi (n)	7	6**

* Bir vakada aynı anda birkaç semptom vardı

** Dörder vakada kolesterol ve trigliserid yüksektir

Tedavinin 1., 6. ayı ve tedavi bitiminden 6 ay (12. ay) sonraki ALT değerleri tedavi önceki değerlere göre istatistiki olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). AST ve GGT düzeyleri ise 1. Ve 6. ayda düştü ($p < 0.05$), ancak 12. ayda tekrar yükseldi. Alkalen fosfataz, total ve direkt bilirübin, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid,

Tablo 2: UDCA Tedavisini Gören Hastaların Laboratuvar Bulgularındaki Değişim

Test	Normal Düzeyi	Ay				
		0.	1.	6.	12.	
ALT	0-43 U/L	89±33	63±39*	44±30*	62±40*	
AST	0-33 U/L	52±27	39±24*	37±28*	43±23	
GGT	0-57 U/L	66±46	41±23*	34±19*	56±30	
AP	41-117 U/L	90±34	84±33	86±28	92±38	
Total bil.	0.1-1.2 mg/dl	0.8±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	0.8±0.3	
Direkt bil.	0-0.3 mg/dl	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	
AKŞ	70-110 mg/dl	110±26	118±29	109±24	111±29	
Total kol.	120-220 mg/dl	191±35	185±39	200±42	190±34	
Trigliserid	60-165 mg/dl	155±65	158±74	183±78	176±90	
HDL kol.	40-70 mg/dl	40±9	50±15	45±9	44±8	
LDL kol.	70-112 mg/dl	127±28	95±37	119±40	112±29	
VLDL kol.	0-30 mg/dl	33±13	39±23	36±16	35±17	

* Tedavi önceki değere (0.ay) göre $p<0.05$

HDL, LDL ve VLDL kolesterol düzeylerinde tedavi ve takip süresinde istatistiksel anlamda değişiklik olmadı (Tablo 2).

Transaminaz düzeyleri 12.ayda normal olan vakalar [n=10; tedaviye cevap (+)] ile normalden yüksek olan vakaların [n=6; tedaviye cevap (-)] genel özellikleri ve başlangıç laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında cevap veren vakalarda yaşın daha yüksek olduğu ($p<0.05$), ancak BMI ve laboratuvar bulguları yönünden istatistiksel fark olmadığı saptandı (Tablo 3).

BMI \leq 28 (n=7) ve BMI \geq 28(n=9) Olan vakalar karşılaştırıldığında AST BMI küçük olan grupta daha yüksek, kolesterol daha düşük saptandı($p<0.05$), diğer pa-

rametreler yönünden fark bulunmadı (Tablo 4). BMI \geq 28 olan grupta 1., 6. ve 12. ay ALT ve AST düzeyleri bazal düzeye göre daha düşük ($p<0.05$), BMI $<$ 28 olanlarda ise yalnız 6. ay ALT değeri daha düşük saptandı. GGT her iki grupta da 1. ve 6. ayda düşük saptanırken alkalin fosfatazda istatistiksel bir farklılık gözlenmedi (Tablo 5).

Tablo 4: BMI'e Göre Vakaların Özellikleri

Özellik	BMI $<$ 28 (n=7)	BMI \geq 28 (n=9)	p
Yaş	47±15	46±11	0.96
ALT	105±33	77±29	0.09
AST	67±34	40±14	0.04
AP	76±15	100±41	0.16
GGT	45±19	83±54	0.09
AKŞ	98±16	119±29	0.09
Kolesterol	170±45	206±19	0.04
Trigliserid	119±61	179±58	0.07
HDL	40±10	41±11	0.88
LDL	117±4	134±35	0.45
VLDL	35±14	31±6	0.63

Tablo 5: BMI'e Göre UDCA Tedavisinin Etkileri

Özellik	BMI	0.ay	1.ay	6.ay	12.ay
ALT	\geq 28	77±29	46±17*	33±13*	47±27*
	$<$ 28	105±33	85±50	59±40*	77±48
AST	\geq 28	40±14	26±7*	25±7*	31±13
	$<$ 28	67±34	56±28	54±38	54±27
GGT	\geq 28	83±54	47±29*	38±22*	53±33
	$<$ 28	45±19	34±13*	28±12*	60±29
AP	\geq 28	100±41	88±35	90±34	103±50
	$<$ 28	76±15	78±18	80±21	81±18

* $p<0.05$ (0.ay değerine göre)

Tablo 3: UDCA Tedavisine Cevap Veren ve Vermeyen Vakaların Özellikleri*

Özellik	Cevap(+)	Cevap(-)	p
Yaş	52±12	37±7	0.01
BMI	33±8	28±4	0.14
ALT	82±38	101±18	0.29
AST	51±29	53±26	0.92
GGT	75±54	52±26	0.34
AP	92±39	86±28	0.78
Total bilirübin	0.8±0.3	0.6±0.2	0.10
Direkt bilirübin	0.2±0.1	0.2±0.1	0.19
AKŞ	118±29	98±15	0.13
Kolesterol	192±44	192±10	0.99
Trigliserid	155±65	161±59	0.75
HDL	40±11	41±10	0.89
LDL	138±31	110±10	0.19
VLDL	34±11	30±7	0.51

* 0.ay değerleri

TARTIŞMA

NASH, psödoalkolik hepatit, alkol benzeri hepatit, yağlı karaciğer hepatiti, steatonekroz ve diabetik hepatit gibi terimlerin de kullanıldığı, karaciğerde makroviziküler yağlanma, parankimal inflamasyonun bulunduğu, bazen fibrozis, siroz ve mallory hyalen cisimcikleri görülebilen bir hastalıktır. Etyopatogenezinde birçok faktör bulunabilir (Tablo 6).

Tablo 6: NASH nedenleri (2)

İlaç	: Östrojen Kortikosteroid Amiodaron Klorokin Kalsiyum kanal blokleri
Cerrahi	: Jejunokolik bypass Jejunoleal bypass Gastroplasti Geniş ince barsak rezeksiyonu
Nutrisyonel	: Obezite Hızlı zayıflama Kwashiorkor Total parenteral beslenme Kolin eksikliği
Metabolik	: Wilson hastalığı Abetalipoproteinemi Lipodistrofi Weber-Christian hastalığı
Diğer	: Hepatotoksinlere mesleki maruziyet Hindistan çocukluk sirozu

Vakalarımızda etyolojik faktörleri araştırdığımızda %56'sında obezite, %56'sında hipertrigliseridemi ve/veya hiperkolesterolemi, %19'unda tip II DM, %19'unda oral glukoz tolerans testinde bozukluk, %12 vakada ise kalsiyum kanal blokleri kullanımı vardı. Literatürde obezite %69-100, tip II DM ve glukoz intoleransı %34-75, hiperkolesterolemi ve/veya hipertrigliseridemi %20-81 vakada bildirilmektedir (1, 5-9).

Steatohepatit patogenezi multifaktoriyeldir. Karaciğerde yağ depolanması primer bir olay mı, yoksa sekonder değişiklik mi bu kesin bilinmiyor. Ancak şu 4 mekanizma ile steatohepatit gelişebilir; i. Karaciğere fazla miktarda yağ asidi gelmesi, ii. Karaciğerde fazla miktarda yağ asidi sentezi, iii. Yağ asitlerinin azalmış beta oksidasyonu, iv. VLDL sentez veya sekresyonunda azalma (10) (Tablo 7). Bunların sonucunda karaciğer hücrelerinde trigliserid depolanır, biriken lipidlerin peroksidasyonu sonucunda potansiyel olarak reaktif ve sitotoksik ürünler oluşur, inflamatuvar cevap gelişir.

Tablo 7: Karaciğer Steatozu Fizyopatolojik Temeli

<i>Karaciğere fazla miktarda yağ asidi gelmesi:</i>	Obezite, açlık, östrojen, kortikosteroid
<i>Karaciğerde aşırı yağ asidi sentezi:</i>	Karbohidrat fazlalığı, total parenteral beslenme
<i>Mitokondrial beta oksidasyonda azalma:</i>	Karnitin eksikliği, mitokondrial disfonksiyon
<i>Trigliseridlerin VLDL'ye inkorporasyonunda bozukluk:</i>	Apolipoprotein sentez bozukluğu, kolesterol esterifikasyon bozukluğu, kolin eksikliği, protein malnutrisyonu
<i>Karaciğerden VLDL taşınmasında bozukluk</i>	

Literatürde NASH'li hastaların genellikle asemptomatik (%48-100) olduğu bildirilmektedir. Vakalarda halsizlik, sağ üst kadranda dolgunluk veya ağrı olabilir. Fizik muayenede hepatomegali, siroz varsa splenomegali, asit, spider angiomata gibi sirozun sekonder bulguları saptanabilir (2,3). Bizim vakalarımızın büyük çoğunluğunda halsizlik (%62), şişkinlik (%50), sağ üst kadranda ağrısı (%12) vardı. Ancak %20'si asemptomatikti.

NASH'in bilinen ispatlanmış bir tedavisi yoktur. Obezlerde zayıflama önerilmektedir. Ancak hızlı zayıflamamalıdır. Hızlı zayıflamada aşırı miktarda yağ asitleri periferden karaciğere gelir, bu da NASH nedenidir. Total parenteral beslenmede oral polimiksin B ile steatozun düzeldiği bildirilmekte, bunun da barsak florası orijinli endotoksin, TNF gibi faktörlerin düzeyinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Uzun süreli parenteral beslenmede kolin eksikliği olabilir, kolin desteği yapılırken steatoz düzelebilir (2).

UDCA normalde insanda bulunan, safra havuzunun %0.1-5'ini oluşturan endojen tersiyer doğal bir safra asitidir. Kronik kolestatik karaciğer hastalıkları, kolesterol safra taşlarının eritilmesinde etkinliği kanıtlanmıştır. Barsaklardan kolesterol emilimini, kolesterol sekresyonunu ve safrada kolesterol kristali oluşumunu inhibe eder. UDCA'in kullanıldığı hastalıklar tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: UDCA'in Kullanıldığı Hastalıklar (11)

Primer bilier siroz
Primer sklerozan kolanjit
Kronik aktif hepatit
Siroz
Alkolik hepatit
İlaç kolestazisi
Gebeliğe bağlı kolestaz
Transplantasyon sonrası kolestaz
Caroli hastalığı
İnfanlarda kolestaz (Atrezi, Alagille sendromu, Byler hastalığı)
Alkalen reflü gastritis

UDCA karaciğer hücre membranının lipid tabakasını hidrofobik safra tuzlarının toksik etkisine karşı korur (sitoprotektif etki) (12). Kenodeoksikolik asit ve kolik asit gibi safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyona katılmasına engel olup toplam safra tuzlarının %40-55'ini oluşturur hale gelir, bikarbonattan zengin bol miktarda safraanın oluşumunu sağlar (kolehepatik şant) (13). Hepatositte aşırı miktarda HLA-Klas I antijen ekspresyonunu, bilier epitelde HLA-Klas II antijen ekspresyonunu azaltır (14).

Abdelmalek steatohepatitli bir hastaya 1 yıl UDCA vermiş, karaciğer fonksiyon testleri düzelmiş, ilaç kesildikten sonra tekrar yükselmiş, ilaç tekrar başlandığında yine düşmüştür (15). Laurin ve ark 24 NASH'li hastaya 13-15 mg/kg/gün, 1 yıl süreyle UDCA vermişler, tedavi sonunda steatoz, ALT, AP ve GGT düzeylerinde önemli oranda azalma saptamışlardır. Bunu UDCA'in membran stabilizan ve sitoprotektif etki-

lerine bağlamışlardır (4). Bizim çalışmamızda tedavi sonunda ALT, AST ve GGT düzeylerinde önemli oranda düşme saptandı, tedaviyi kestikten sonra Abdelmalek'in bildirdiği vakada olduğu gibi enzim düzeylerinde tekrar yükselme oldu, ancak ALT düzeylerinde yükselmenin istatistiksel anlamı yoktu. Vakalarımızın tedavi öncesi %32'sinin karaciğer biyopsisinde hafif-orta derecede fibrozis saptadık. Bu vakaların tedavi sonrası kontrol biyopsilerinde herhangi bir farklılık saptanmadı. Bu vakaların takibi devam etmektedir.

Sonuç olarak, NASH karaciğer sirozuna yol açabilen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Patogenez ve tedavi konusunda bilinmeyen yönler çoktur. Tedavide UDCA ile bu çalışmada karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olduğunu saptadık. Ancak tedavi kesildikten sonra tekrar yükselme olmuştur. UDCA tedavisi NASH'li hastalarda çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarla araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438.
- Tetri BAN, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin N Am* 1996; 80(5): 1147-1166.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-145.
- 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; 23:1464-1467.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20:594-598.
- Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:650-654.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95:1056-1062.
- Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathologic comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41:172-179.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-1109.
- Linder KD, Dickson ER, Balducci WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106:1284-1290.
- Heuman DM, Pandak WM, Hylemon PB, Wahlzevic ZR. Conjugates of ursodeoxycholate protect against cytotoxicity of more hydrophobic bile salts. *Hepatology* 1991; 14:920-926.
- Erlinger S. Hypercholeretic bile acids: a clue to mechanism? *Hepatology* 1990; 11:888-890.
- Calmus Y, Gane P, Riuger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11:12-15.
- Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:127-130.