

Ailesel hipobetalipoproteinemiye bağlı non-alkolik steatohepatitli hastalarda ursodeoksikolik asit tedavisi

Ursodeoxycholic acid treatment in non-alcoholic steatohepatitis patients due to familial hypobetalipoproteinemia

Bahattin ÇIÇEK¹, Aydın Şeref KÖKSAL², Dilek OĞUZ¹, Esra ERDEN³, Erkan PARLAK¹, Burhan ŞAHİN¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara

Ankara Onkoloji Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği², Ankara

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü³, Ankara

Giriş ve amaç: Hipobetalipoproteinemi (HBL) kalıtsal bir lipid metabolizma hastalığı olup bu hastalarda görülebilen karaciğer yağlanması prognoz ve tedavisi henüz net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada ailevi hipobetalipoproteinemiye bağlı non-alkolik steatohepatitli (NASH) hastalarda ursodeoksikolik asit tedavisinin etkinliğini araştırılması amacı ile prospektif pilot bir çalışma yürütülmüştür. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya ailevi hipobetalipoproteinemiye bağlı NASH tanısı konulan 3 hasta alındı. NASH tanısı 6 aydan uzun süredir serum transaminazlarında yükselme, karaciğer biyopsisinde steatoz, balon dejenerasyon ve nekroinflamasyona eşlik edebilen Mallory cisimcikleri, fibrozis veya siroz varlığı ve diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi ile konuldu. Ailevi hipobetalipoproteinemi tanısı hastanın total kolesterol veya LDL veya total apolipoprotein B (apoB) düzeylerinin 5 percentilinin altına inmesi, birinci dereceden yakınlarından birinde LDL veya apoB düşüklüğünün gösterilmesi ve sekonder nedenlerin ekarte edilmesi ile konuldu. Hastalara 12 ay süre ile 15mg/kg/gün dozunda ursodeoksikolik asit tedavisi verildi. Üç ayda bir serum transaminaz düzeyleri takip edildi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 3 hastanın 2'si 23 ve 38 yaşlarında erkek, 1'i 44 yaşında kadındı. Hepsisi asemptomatikti. Karaciğer biyopsisinde tüm hastalarda hafif düzeyde inflamasyon ve fibrozis mevcuttu. Hastaların hiçbirinde bir yıllık ursodeoksikolik asit tedavisi sonunda serum ALT değerlerinde normalleşme görülmeydi. **Sonuç:** Ursodeoksikolik asit ailevi hipobetalipoproteinemiye bağlı NASH'ın tedavisinde etkin bir tedavi değildir.

Anahtar sözcükler: Steatohepatit, hipobetalipoproteinemi, ursodeoksikolik asit

Background/aim: Hypobetalipoproteinemia (HBL) is a congenital lipid metabolism disorder. The prognosis and treatment of fatty liver in this disease are not clearly known. Herein we report a prospective pilot study we conducted in order to determine the efficacy of ursodeoxycholic acid treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) due to familial HBL (FHBL). **Materials and methods:** The study included three patients with NASH due to FHBL. The diagnosis of NASH was based on abnormal serum transaminases for more than six months; a liver biopsy showing the presence of steatosis, ballooning degeneration, and necroinflammation with or without Mallory bodies, fibrosis, or cirrhosis; and appropriate exclusion of other liver diseases. The diagnosis of FHBL was based on < 5th percentile plasma levels of total cholesterol or LDL cholesterol, or total apolipoprotein B (apoB), demonstration of low levels of LDL or apoB in one of the first-degree relatives, and exclusion of secondary causes. Patients received ursodeoxycholic acid (15mg/kg/day) for 12 months. Serum transaminases were followed every three months. **Results:** The study group included one female (44 years old) and two male (22 and 38 years old) patients. All patients were asymptomatic. Liver biopsy revealed mild inflammation and fibrosis in all patients. None of the patients had ALT normalization at the end of one year of treatment with ursodeoxycholic acid. **Conclusion:** Ursodeoxycholic acid is not an effective drug in the treatment of NASH due to FHBL.

Key words: Steatohepatitis, hypobetalipoproteinemia, ursodeoxycholic acid

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yağlanması sıklıkla asemptomatik olup karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme veya hepatomegali ile kendisini gösterir. En sık nedenleri arasında alkol, şişmanlık, diabetes mellitus, total parenteral nütrisyon ve ilaçlar sayılabilir. Abetalipoproteinemi ve hipobetalipoproteinemi (HBL) gibi bazı kalıtsal lipid metabolizma has-

talıkları karaciğer yağlanması nadir nedenlerindedir.

HBL, total kolesterol veya LDL veya total apolipoprotein B'nin plazma düzeylerinin 5 percentilinin altına inmesi olarak tanımlanır (1). Ailesel HBL (FHBL) otozomal dominant geçişli bir hastalık olup serumda apolipoprotein (apo) B ve apoB

içeren lipoprotein düzeylerinde azalma ile karakterizedir. Karaciğerde apoB-100 üretiminin azalması sonucunda trigliseridlerin eksport sistemi olan VLDL üretimi azalır. Trigliserid ve muhtemelen VLDL'nin diğer lipid bileşenleri karaciğerde birikerek hepatosteatoza neden olabilirler (2-4).

FHBL'li hastalarda görülen yağlı karaciğer hastalığının prognoz ve tedavisi henüz net olarak bilinmemektedir. Diğer non-alkolik steatohepatit (NASH) hastalarındaki kullanımından yola çıkılarak ursodeoksikolik asit (UDCA) tedavisinin denebileceği öngörülmektedir (5).

Bu çalışmada FHBL'ye bağlı non alkolik steatohepatitli (NASH) hastalarda UDCA tedavisinin etkinliğini araştırılması amacı ile prospektif pilot bir çalışma yürütülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar:

Çalışmaya serum transaminazlarında yükselme nedeni ile Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde araştırılan ve yapılan tetkikler neticesinde FHBL'ye bağlı NASH tanısı konulan 3 hasta alındı.

NASH tanısı aşığıdaki kriterlere dayanarak konuldu:

1. Altı aydan uzun süredir karaciğer testlerinde yükselme
2. Karaciğer biyopsisinde steatoz, balon dejenerasyon ve nekroinflamasyona eşlik edebilen Mallory cisimcikleri, fibrozis veya siroz varlığı
3. Alkolic karaciğer hastalığı, viral hepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz, biliyer obstruksiyon, hemakromatozis ve Wilson hastalığı gibi diğer karaciğer hastalıklarının hikaye, serum testleri, karaciğer biyopsisi ve abdomen ultrasonografisi ile uygun bir şekilde ekarte edilmesi.

FHBL tanısı aşığıdaki kriterlere dayanarak konuldu:

1. Hastanın total kolesterol veya LDL kolesterol veya total apoB düzeylerinin 5 persentilin altına inmesi
2. Hastanın birinci dereceden yakınlarından birisinde LDL veya apoB düşüklüğünün gösterilmesi
3. Ciddi karaciğer hastalığı, kanser, malnütrisyon ve hipertiroidi gibi sekonder nedenlerin ekarte edilmesi

Hasta veya yakınları tarafından günde 20 gramın üzerinde alkol kullandığı ifade edilen hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların hiçbiri son 6 ay içinde karaciğer yağlanması yapabilecek kortikosteroid, tetrasiklin, kalsiyum kanal blokerleri, sentetik estrogen, amiodaron, tamoksifen, methotrexate veya lipid düşürücü tedavi kullanmamıştı. Hastaların hiçbiri daha önceden UDCA, gemfibrozil veya NASH tedavisinde kullanılabilecek ajanlardan herhangi birisi ile tedavi edilmişti. Hiçbiri gastrointestinal cerrahi geçirmişti. Her hastanın boyu ve kilosu ölçülerek vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplandı (kg/m^2). Otuz veya üzerindeki VKİ obeseite, 25-30 arası aşırı kilolu olarak tanımlandı. Tüm hastalar çalışmaya katılabilmek için yazılı onay verdiler.

Metodlar:

Her hastada serumda karaciğer testleri (aspartat transaminaz, alanin transaminaz, γ glutamil transpeptidaz, alkalin fosfat ve total serum bilirubini), açlık glukozu, elektrolitler, üre, kreatinin, kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, tam kan sayımı, hepatit B serolojisi, Anti HCV, otoantikörler (antinükleer antikor, anti-düz kas antikor, anti liver kidney microsome antikor-1 ve antimitokondrial antikor), ∞ -1 antitripsin, demir profili (serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin), serüloplazmin düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Total kolesterol veya LDL düzeyi düşük tespit edilen hastalarda lipid elektroforezi ile apoB düzeyi tespit edildi. HBL tanısı konulan hastaların birinci dereceden yakınlarında serum transaminazları, lipid profili ve apoB düzeyleri çalışıldı. FHBL tanısı konulan hastalarda teknik nedenlerden dolayı genetik analiz yapılamadı. Hepatosteatoz tanısı ultrasonografide karaciğer ekojenitesinde artış ile konuldu. FHBL'ye bağlı karaciğer yağlanması tanısı konulan ve serum transaminazları yüksek olan hastalara tedavi öncesinde karaciğer biyopsisi yapılarak preparatlar Hemotoksilen-eosin ve Masson trikrom ile boyandı. Biyopsi preparatları deneyimli hepatopatolog tarafından değerlendirildi. Biyopsilerin hepsinde makroveziküler yağlanma, balon dejenerasyon ve nekroinflamasyon mevcuttu. Steatoz etkilenen hepatositlerin yüzdesine göre 0 ile 3 arasında değişen bir skalaya göre derecelendirildi: %5'e kadar olan yağlanma 0; %33'e kadar olan yağlanma 1; %33-66 arası 2, %66'nın üzeri 3 olarak skorlandı. İnflamasyonun derecesi 1-3 arasında skorlandı (1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli). Fibrozis düzeyi 4 üzerinden skorlandı: 1= Fokal veya ekstan-

sif perisinüzoidal/perisellüler fibrozis; 2= Zone 3'deki fokal veya ekstansif periportal fibrozisin eşlik ettiği perisinüzoidal/perisellüler fibrozis; 3= Zone 3'de perisinüzoidal/perisellüler fibrozis ve fokal veya ekstansif köprüleşme fibrozisi ile portal fibrozis; 4=Siroz.

Hastalara 12 ay süre ile 15mg/kg/gün dozunda UDCA tedavisi verildi. Üç ayda bir serum transaminaz düzeyleri takip edildi. Etik nedenlerden dolayı tedavi sonrasında karaciğer biyopsisi yapılmadı.

BULGULAR

Çalışmaya 23 ve 38 yaşlarında ikisi erkek ve 44 yaşında birisi kadın olmak üzere toplam üç hasta alındı. Hastaların hepsi asemptomatik olup başka nedenlerden dolayı yaptırıldıkları biyokimya tahlilinde karaciğer testlerinde yükseklik bulunması üzerine kliniğimize başvurmuşlar ve yapılan tetkikler sonucunda FHBL'ye bağlı NASH tanısı almışlardı.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi demografik verileri, lipid profilleri ve karaciğer biyopsi sonuçları

Hasta no	Yaş	Cins	VKİ	ALT	AST	Kolest.	TG	LDL	Apo B	KC Bx (y, i, f)
1	23	E	23,9	105	47	70	36	24	0,332	3,1,1
2	38	E	29,7	90	42	98	52	39	0,385	3,1,0
3	44	K	24,6	86	57	144	36	53	0,35	3,1,0

VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanine aminotransferaz (N:0-41 IU/L), AST: Aspartat aminotransferaz (N:0-38 IU/L), Kolest: Kolesterol (N:110-200 mg/dl), TG: Trigliserid (N:50-150 mg/dl), LDL: Low-density lipoprotein (N: 60-130), apo B: Apolipoprotein B (N:0,5-1.1)

Hastaların birinci dereceden yakınların taramalarında ilk hastanın annesinde, ikinci hastanın anne ve kız kardeşinde, üçüncü hastanın iki kardeşinde ApoB düzeyleri düşük ve aynı zamanda serum transaminaz değerleri yüksek bulundu.

Hastaların tedavi öncesi serum transaminazları, lipid profilleri ve karaciğer biyopsi sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların hepsinde kolesterol, LDL ve ApoB düşüklüğü vardı. İki hastanın VKİ'si normal iken bir hasta aşırı kilolu idi. Karaciğer biyopsisinde tüm hastalarda hafif düzeyde inflamasyon (3 hastada da Evre 1) ve fibrozis (2 hastada Evre 1, 1 hastada Evre 0) mevcuttu.

Hastaların UDCA tedavisi esnasındaki serum ALT değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların hiçbirinde bir yıllık UDCA tedavisi sonunda ALT normalizasyonu görülmedi. Tedavi süresince lipid profili ve VKİ'nde anlamlı değişim izlenmedi.

Tablo 2. Hastaların UDCA tedavisi esnasındaki serum transaminaz ve trigliserit değerleri

Hasta no	Transaminazlar	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay
1	ALT	105	98	128	61
	AST	47	54	68	37
	Trig	36	32	36	27
2	ALT	90	54	43	143
	AST	42	26	40	62
	Trig	52	26	35	96
3	ALT	86	83	132	51
	AST	57	71	71	49
	Trig	36	44	48	41

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, Trig: Trigliserit

TARTIŞMA

Hastalarımızda ultrasonografi ile tespit edilip biyopsi ile dökümanite edilen hepatosteatoz alkol kullanımı, diabetes mellitus, obesite, malnütrisyon, hepatotoksik ilaçlar veya yağlı karaciğerin diğer bilinen nedenlerine bağlanamamakta idi. Tüm hastalar FHBL tanı kriterleri olan serum kolesterol, LDL veya apoB düzeylerinde %5

persentilin altına inme, ailede birinci dereceden yakınardan birinde LDL veya apoB düşüklüğünün gösterilmesi ve sekonder nedenlerin ekarte edilmesi şartlarını sağlamakta idi. Bu bulgular ile hepatosteatozun FHBL ile ilişkili olduğu kanaatine varıldı.

HBL'nin primer ve sekonder nedenleri vardır. Sekonder HBL nedenleri arasında diyet ve çeşitli hastalıklar sayılabilir. Vejeteryanlarda total kolesterol düzeyleri 5 persentile yakın düzeylere kadar inebilir. Sprue hastalığında, ciddi karaciğer hastalığında, malnütrisyon ve hipertiroidide apoB ve kolesterol düzeyleri düşebilir (6). HBL'nin primer nedenleri abetalipoproteinemi, şilomikron retansiyon hastalığı ve FHBL'dir. Abetalipoproteinemi mikrozomal trigliserid transfer proteinindeki genetik defekte bağlı olarak gelişir (7). Şilomikron retansiyon hastalığı otozomal resesif bir hastalık olup moleküler patogenezi bilinmemektedir.

Her iki hastalık da enterositlerde şilomikron üretilememesi ile karakterizedir.

FHBL diğer primer HBL nedenlerine göre daha sık görülen otozomal dominant geçişli bir hastalık olup apoB içeren lipoproteinlerin sekresyonunda bozukluk vardır. Üç genetik şekli bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve en iyi tanımlananı apoB genindeki mutasyonlardır (8, 9). İkincisi kromozom 3p21'e bağlı gelişen ve üçüncüsü de bu ikisi dışındaki nedenlere bağlı gelişen FHBL'dir (10). ApoB genindeki mutasyonların sonucunda kısalmış apoB'ler oluşur. ApoB 100 üretimi normalin %25'ine düşer. Kırkın üzerinde kısalmış ApoB proteini tanımlanmıştır. Kısalmış ApoB'ler plazmadan daha hızlı temizlenirler. Homozigot FHBL'li hastalarda apoB ve LDL kolesterol düzeyleri çok düşük olup malabsorpsiyon, akantositoz, retinitis pigmentosa, nöromusküler dejenerasyon ve yağlı karaciğer görülür (11). FHBL'li hastaların çoğunluğu heterozigot olup LDL kolesterol düzeyleri normalin %50'si kadardır. Hastalar genellikle asemptomatik olup aile veya popülasyon taraması esnasında tespit edilmektedirler (12, 13). Bizim hastalarımızın hiçbirisinde malabsorpsiyon, akantositoz, retinitis pigmentosa, nöromusküler dejenerasyon görülmemekte olup LDL düzeyleri ortalama olarak alt sınırın %35 altında idi. Hastalar tanı konulduklarında 23, 38 ve 44 yaşlarında olup asemptomatikler. Bu bulgular ile hastalarda heterozigot FHBL olduğu kanaatine varıldı.

Toplumdaki FHBL'nin sıklığı bilinmemektedir. Framingham çalışmasına katılanların yaklaşık %2'sinde hipokolesterolemi bulunmuştur (14). Kısalmış ApoB proteinlerinin varlığı ile tespit edilen FHBL'nin sıklığı 1/3000 olarak tahmin edilmektedir (14). Heterozigot HBLP'nin frekansının en az %0,09 olduğu düşünölmektedir (15). Heterozigot ApoB-83 FHBL'li hastalarda özellikle yaşlılarda safra kesesi taşına eğilim vardır (16). Heterozigot HBLP'li hastalarda yağlı karaciğer olabileceği ilk olarak Wishingrad ve arkadaşları tarafından 1994 yılında bildirilmiştir (17).

FHBL'de normal lipid taşıyıcısı apoB-100'ün karaciğerden üretimindeki azalmaya bağlı olarak trigliserid için normal eksport sistemi olan VLDL üretimi bozulur. Böylece karaciğerde trigliseridler ve muhtemelen VLDL'nin diğer lipid bileşenleri birikir (2-4). Ayrıca ApoB genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen kısalmış ApoB proteinlerinin trigliserid transport kapasitesi ApoB100'e göre daha kısıtlı olmasına bağlı olarak yağlı karaci-

đer gelişebilir. Histolojik olarak bu durum diğer makroveziküler yağlanma nedenlerinden ayırt edilemez. Karaciğerde biriken yağın miktarı FHBL'li hastalar arasında değişkenlik gösterir. Bu durum muhtemelen bir takım genler tarafından modöle edilmekte olup hastanın genetik alt yapısı ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (18). Schonfeld ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kısalmış apoB proteinleri olan 22 hastaya magnetik rezonans spektroskopisi yapıldığında FHBL'li hastaların karaciğerindeki ortalama yağ miktarının kontrol vakalarının 5 katı olduğu bulunmuştur (18). Yakın zamanlarda yayınlanan bir çalışmada FHBL'li hastalarda hepatosteatoz prevalansı % 54 olarak bildirilmiştir (19).

FHBL'li hastalarda gelişen yağlı karaciğerin uzun dönemdeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada hastalar 32-67 yaşlarına kadar takip edildiklerinde serum albumin ve trombosit değerlerinin değişmediği göz önünde bulundurularak FHBL'li hastalardaki yağlı karaciğerin benign karakterde olduğu kanaatine varılmıştır (20).

FHBL'ye bağlı yağlı karaciğerli hastalarda NASH'li hastalardaki kullanımından yola çıkılarak UDCA tedavisi verilebileceği öngörülmektedir. UDCA kenodeoksikolik asitin epimeri olup normal safra asiti havuzunun küçük bir kısmını oluşturur. Devamlı tedavi ile UDCA hidrofobik ve toksik safra asitlerinin yerini alarak serum, karaciğer dokusu ve safrada baskın safra asiti konumunu alır (21). Membran stabilize edici etkisi ve anti-apoptotik etkileri ile hepatoprotektif rol oynar (22). Kolerezisi uyarır. Periportal hepatositlerdeki MHC Class I moleküllerinin ve kolangiositlerdeki MHC Class II moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak immünomodölatör rol oynar. Yağlanmış hepatositler safra asitlerinin toksik etkilerine daha duyarlıdır. UDCA tedavisi ile oksidatif stresin en önemli göstergelerinden birisi olan serum TNF- α düzeylerinde azalma görülür (23). UDCA tedavisi kolestatik karaciğer hastalıklarında kabul görmüş bir tedavi iken NASH'li hastalardaki tedavinin etkinliği ile ilişkili sonuçlar çelişkilidir. Bizim bilgilerimiz dahilinde literatürde HBL'li hastalarda UDCA tedavisinin etkinliğini araştıran çalışma mevcut olmayıp bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmamızdaki 3 hastanın hiçbirisinde 1 yıllık UDCA tedavisi sonunda serum ALT düzeylerinde normalleşme görölmemiş olup tedavinin etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar HBL'li hastalarda muhtemelen karaciğerde biriken trigliserid

ve VLDL'nin diğer bileşenlerinin itirahını arttıran etkili tedavi arayışlarının sürdürülmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak nedeni bulunamayan inatçı serum aminotransferaz yüksekliklerinde HBL'ye bağlı yağlı karaciğer tanısı akılda tutularak ApoB

düzeylerini de içeren tam lipid profili çalışılmalıdır. HBL'ye bağlı yağlı karaciğerin uzun dönemde prognoz üzerine etkisi açıklığa kavuşmamış olup henüz etkin bir tedavisi mevcut değildir. Bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Heiss G, Tamir I, Davis CE, et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations. The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980; 61: 302-15.
2. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2003; 44: 878-83.
3. Isselbacher KJ, Scheig R, Plotkin GR, et al. Congenital B-lipoprotein deficiency: An hereditary disorder involving a defect in the absorption and transport of lipids. *Medicine* 1964; 347-61.
4. Avigan MI, Ishak KG, Gregg RE, et al. Morphologic features of the liver in abetalipoproteinemia. *Hepatology* 1984; 4: 1223-6.
5. Tarugi P, Lonardo A. Heterozygous familial hypobetalipoproteinemia associated with fatty liver. *AJG*; 1997: 1400-1.
6. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992; 258: 999-1001.
8. Schonfeld G. The hypobetalipoproteinemias. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 23-34.
9. Farese RV, Linton MF, Young SG. Apolipoprotein B gene mutations affecting cholesterol levels. *J Intern Med* 1992; 231: 643-52.
10. Yuan B, Neuman R, Duan SH, et al. Linkage of a gene for familial hypobetalipoproteinemia to chromosome 3p21.1-22. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1699-1704.
11. Malloy MJ, Kane JP. Hypolipidemia. *Med Clin North Am* 1982; 66: 469-84.
12. Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation* 1990; 82: 1574-94.
13. Linton MF, Farese RV, Young SG. Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1993; 34: 521-41.
14. Welty FK, Lahoz C, Tucker L, et al. Frequency of apo B and apo E gene mutation as causes of hypobetalipoproteinemia in the Framingham offspring population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1745-51.
15. Ogata H, Akagi K, Baba M, et al. Fatty liver in a case with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 339-42.
16. Farese RV, Garg A, Pierotti VR, et al. A truncated species of apolipoprotein B, B 83, associated with hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1992; 33: 569-77.
17. Wishingrad M, Paaso B, Garcia G. Fatty liver due to heterozygous hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1106-7.
18. Schonfeld G, Patterson BW, Yablonskiy DA, et al. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: triglyceride assembly into VLDL particles is affected by the extent of hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2003; 44: 470-8.
19. Sankatsing RR, Fouchier SW, de Haan S, et al. Hepatic and cardiovascular consequences of familial hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1979-84.
20. Ogata H, Akagi K. Response to Drs. Tarugi and Lonardo. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1401-2.
21. Poupon RE, Chretien Y, Poupon R, et al. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1993; 17: 599-604.
22. Guldutuna S, Zimmer G, Imhof M, et al. Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate. *Gastroenterology* 1993; 104: 1736-44.
23. Neuman M, Angulo P, Malkiewicz I, et al. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 196-202.