

Progresos en el conocimiento de la hepatopatía alcohólica

J. Sillero F. de Cañete

Introducción

El problema del daño alcohólico en general (12) y hepático en concreto (3) nos ha ocupado no ha mucho tiempo. Recaemos hoy sobre este tópico al entender que existen suficientes avances dignos de comentario, tanto en lo que respecta a su etiopatogenia, como a la fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico.

El alcoholismo es un concepto que implica consumo crónico de alcohol y dependencia, con necesidad de ingestión asidua so pena de sufrir síntomas de abstinencia. Hablamos de abuso alcohólico para significar un aporte de etanol susceptible de procurar injuria orgánica (4). Definitivamente, hay acuerdo general en considerar que se traspasa el

En este trabajo, tras una delimitación conceptual de alcoholismo y abuso alcohólico, se examinan los avances más recientes en hepatopatía alcohólica en sus aspectos etiopatogénicos, fisiopatológicos, clínico-diagnósticos y terapéuticos.

Así, se insiste en el papel de los factores genéticos, en especial en ciertas formas de alcoholismo (tipo II de Cloninger); se revisan las influencias de los radicales libres de oxígeno, de los aductos de acetaldehído y de la endotoxina de punto de partida intestinal, en su patogenia. Entre sus marcadores, se discute el valor del más recientemente introducido, la transferrina deficiente en carbohidrato, y se subraya el creciente conocimiento de las esteatohepatitis no alcohólicas. En lo concerniente a terapia, se defiende el valor del trípede deshabitación -dieta adecuada- corticoterapia, esta última definitivamente eficaz en las formas de hepatitis aguda alcohólica agravada. Existen otros recursos de uso sólo experimental o aún no plenamente comprobados en cuanto a su eficacia clínica; en todo caso, representan una esperanza de más ventajoso manejo futuro en esta importante y frecuente complicación del abuso alcohólico.

umbral del abuso alcohólico cuando el consumo diario supera las dos unidades de alcohol en el varón o la unidad alcohólica en la mujer. Una unidad («drink», de los anglosajones) equivale a unos 13 g de alcohol puro (5).

El abuso alcohólico tiene un impacto social extraordinario. Como señalaron CHICK y ERICKSON en la Conferencia de Consenso de Amsterdam (4) el coste global del abuso de etanol significan unos 100.000 millones de dólares

anuales, y la mortalidad de ello derivada se cifra en un 5% de la total, tanto en USA como en otros países de consumo similar. Por lo que a nuestro país concierne, merece la pena citar algunos datos del informe «Impacto económico de la alcoholdepen-

Palabras clave: Abuso alcohólico. Alcohol y radicales libres. Transferrina carbohidrato-deficiente. Corticoterapia

Fecha de recepción: Noviembre 1997.

dencia en España», elaborado por la consultoría BOSSARD y laboratorios MERCK. Se estima que el 5.4% de la población española de más de 16 años es bebedora «problemática»; se contabilizan 1.6 millones de alcohólicos y el consumo de alcohol puro per cápita aún es alto, de 10.4 litros/año. La mortalidad ligada al alcohol se cifra en 20.000 personas cada año y el coste económico se eleva a más de medio billón de pesetas.

Aspectos etiopatogénicos

En la génesis de la adicción al etanol juegan factores tanto ambientales como genéticos. El papel de estos últimos ha sido confirmado (p.e., en gemelos adoptados), así como la existencia a su respecto de dos tipos de alcoholismo:

- alcoholismo tipo I, el más frecuente, aparente tanto en hombres como en mujeres, en cuya realización se exigen elementos predispositivos tanto genéticos como ambientales; incide en adultos más allá de los 20 años, con un abuso que puede ser creciente y nocivo pero que no incluye rasgos psicopáticos de tendencia criminal; es susceptible de alcanzar abstinencia

- alcoholismo tipo II, limitado exclusivamente al sexo masculino e iniciado precozmente, en la segunda década de la vida; los padres suelen ser también alcohólicos y el hábito propende fácilmente a un consumo muy intenso, al que se unen conductas antisociales y hasta delictivas; la deshabitación resulta difícil si no imposible.

Se confirman por tanto los clásicos estudios de CLONINGER (8) de 1981; en los más recientes de SIGVARDSON, BOHMAN y el propio CLONINGER (8) se precisa que la fuerza de la herencia en el alcoholismo tipo II sextuplica su incidencia, en tanto que en el tipo I sólo la cuadruplica, y ello a condición de conjugarse los elementos genéticos y ambientales.

Uno de los factores más decidentes en el daño alcohólico es obviamente la intensidad y duración del consumo; indepen-

dientemente del tipo de bebida alcohólica, una ingestión asidua por encima del umbral del abuso antes comentado predispone a la injuria, tanto más probable cuanto mayor la cuantía y plazo del hábito; en todo caso, y puesto que sólo un 20% de los bebedores pesados llegan a la cirrosis hepática, deben existir elementos de susceptibilidad individual y cofactores o circunstancias coadyuvantes que consoliden la capacidad lesiva del alcohol etílico.

Entre los primeros, se reconoce tiempo ha el papel del sexo: mayor susceptibilidad femenina, a cuenta de una más alta concentración del alcohol en sangre y tejidos (espacio etanol = espacio agua, más reducido en la mujer) así como una inferior capacidad en el efecto de «primer paso» (catabolia del etanol en mucosa gástrica y parénquima hepático, por las correspondientes alcoholdehidrogenasas) (10).

Es posible que variantes de los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo enólico hacia acetato condicionen grados diferentes de susceptibilidad. Se ha elucidado acerca del posible polimorfismo del citocromo P450 2E, aunque sin confirmación definitiva (CHAO (11), BALL (12), CARR (13)). Más reconocida es la alcoholdehidrogenasa tipo 2 mutante y poco activa, en las mitocondrias de los hepatocitos de un buen número de japoneses. Ello va a condicionar la persistencia de acetaldehído en niveles inapropiadamente elevados, con todas sus acciones desagradables (caloradas, cefalea, palpitaciones, etc.). La consecuencia es que estos sujetos generan una aversión al alcohol que les protege de un consumo inmoderado y dañoso (14).

El tipo de alimentación también parece jugar un papel: estudios de CORRAO et al. (15) señalan que una dieta de alto contenido lipídico y bajo en proteínas e hidrocarburos aumenta el riesgo de cirrosis entre los consumidores pesados de etanol.

Finalmente, conviene también subrayar la infección viral como factor coadyuvante (16). En concreto, la infección por virus C es muy común entre pacientes con hepa-

topatía alcohólica (hasta un 43%), en contraste con los que no padecen daño inducido por etanol (10%). No conocemos hasta qué punto la infección viral contribuye al progreso de la hepatopatía alcohólica, hasta etapas finales de cirrosis y hepatoma; en todo caso el VHC tiene potencialidad para producir fibrosis perivenular similar a la provocada por el alcohol en la zona centrilobulillar, un rasgo histopatológico decisivo para el progreso cirrótico (UCHIMURA y cols.) (17).

Aspectos fisiopatológicos

En la génesis de la injuria alcohólica a hígado y otros órganos, se valoran hoy tres mecanismos prevalentes: estrés oxidativo, aductos del acetaldehído y endotoxina.

a) *El daño producido por los radicales libres de oxígeno* parece indudable. Como tales se consideran el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxietílicos (ALBANO) (18). Estos radicales producen peroxidación lipídica, responsable a su vez de la aparición de aldehídos muy reactivos, del tipo del malondialdehído y sobre todo 4-hidroxi-norenal. Especialmente su acción resulta dañosa en presencia de grasas insaturadas en la dieta, pudiendo promover inflamación, necrosis y apoptosis hepatocitaria al tiempo que producción de colágeno a expensas de las células de ITO. El estímulo fibrogénico sobre lipocitos se consigue no solamente por acción directa, sino también indirectamente, porque la peroxidación lipídica activa las células de KUPFFER, que juegan un papel esencial como generadoras de citokinas: interleukina-6, factor de necrosis tumoral alfa y factor de crecimiento transformador beta. Tales citokinas tienen efecto mitogénico activador de las células de ITO y así colaboran a la fibrogénesis (TSUKAMOTO y otros) (19). El papel de los antioxidantes (tocoferol; S-adenosilmetionina, precursora del glutatión) se pondera como positivo.

b) El segundo aspecto fisiopatológico relevante estriba en la formación de complejos o «aductos» de elementos reactivos con proteínas. Hay que contar por un lado con los aductos integrados por proteínas microsomales y radicales hidroxietílicos (20) y por otro con los que genera el propio acetaldehído, altamente reactivo, con diversos proteicos (21). Parece que estos complejos se comportan como antigénicos y provocan respuestas autoinmunes capaces de ocasionar citotoxicidad en el hígado y otros órganos. KLASSEN (22) ha discutido éste y otros aspectos patogénicos en un interesante editorial aparecido en *Hepatology*. El empleo de corticosteroides en hepatitis alcohólicas severas encuentra aquí una de sus razones.

c) SCHENKER y BAY han revisado recientemente el rol de la endotoxina de punto de partida enteral, a expensas de la flora bacteriana habitual. La endotoxina goza de capacidad estimulante de las células de KUPFFER, con la consiguiente puesta en marcha de la cascada citokínica, a la vez inductora de la activación de las células de ITO, su conversión en fibroblastos y estímulo a la fibrogénesis, y también capaz de procurar inflamación hepática hasta la necrosis, que va a recaer específicamente sobre la zona 3 o pericentral del acino hepático.

El incremento de la acción endotóxica puede explicarse a cuenta de una sobreproducción de la misma en la flora entérica, una mayor transferencia a través de la barrera enterocitaria, e incluso una mengua del poder neutralizante de las células de KUPFFER (como parte del sistema mononuclear-fagocítico), todo ello a expensas de un consumo enérgico excesivo. Endotoxina y etanol provocan hinchazón del endotelio sinusoidal a través de su acción citokínica. El óxido nítrico parece proteger la apertura de los sinusoides, en tanto que la endotelina-1 tiene el efecto justamente opuesto; la endotoxemia incrementa el tenor de esta última y por tanto su actividad contráctil (BAUER) (24).

El papel central de las células de KUPFFER, tanto por su capacidad citokinopoyética

cuanto por la activación de las células de ITO y consiguiente fibrogénesis, se demuestra a través de los estudios experimentales que pretenden conseguir su inercia (25): administración de gadolinio o de liposomas que contienen diclorometileno-difosfonato, calcioantagonistas capaces de decrecer su tenor de calcio citosólico, etc., son otros tantos procedimientos que pueden proteger en mayor o menor grado al hígado de la injuria alcohólica experimental o clínica.

Aspectos clínicos y diagnósticos

El diagnóstico de hepatopatía alcohólica se basa en una serie de parámetros, indicativos unos de abuso alcohólico y otros de daño hepático más o menos específicamente enólico:

- historia de ingesta alcohólica inmoderada y persistente, proporcionada por el propio paciente y/o sus familiares
- niveles significativos de alcoholemia y/o de eliminación de alcohol por orina
- elevación de gammaglutamil-transferasa
- cociente alto GOT/GPT
- aumento del volumen corpuscular medio eritrocitario (macrocitosis)
- hepatomegalia y biopsia hepática característica.

Se ha introducido como nuevo marcador no ha mucho la transferrina deficiente en carbohidrato (ácido siálico), resultado de una disminución de la síntesis de dicho ácido de la que es responsable el acetaldehído y también por eliminación de residuos de siálico en la glicoproteína producto de una elevada actividad de sialidasa.

Este marcador resulta positivo con altas ingestas alcohólicas, de 60 g diarios o más, durante al menos 2 semanas; parece más específico que GGT y VCM de enolismo, por ser menos frecuente su presencia en otras diversas hepatopatías no alcohólicas y anemias perniciosiformes. Para el más completo conocimiento del significado de este parámetro, pueden consultarse los trabajos de NIEMELA (27), YERSIN (28) y MERCALLI (29), entre otros.

La presencia de leucocitosis con exceso de polinucleares, en paralelo a su deposición en el parénquima hepático, es un dato de laboratorio que identifica —en un contexto clínico congruente— a los pacientes con hepatitis alcohólica severa, seguramente subsidiaria de terapia corticosteroide. En tales circunstancias, es posible eludir la obligada biopsia hepática como previa a la medicación (30).

Por lo demás, las tres formas clínico-patológicas de hepatopatía alcohólica están clásicamente reconocidas y no merecen más que puntuales comentarios: esteatosis, hepatitis y cirrosis.

a) El hígado graso alcohólico asintomático y no complicado (sin rasgos de hepatitis ni fibrosis perivenular) se considera evento benigno, poco o nada progresivo y tendente a retrogradar pronto tras la abstinencia. No obstante, la evolución hacia etapas más avanzadas de hepatopatía puede temerse cuando la infiltración grasa es mixta (macro-microvesicular) y existen mitocondrias gigantes en los hepatocitos, junto a signos clínicos indiciarios de disfunción.

Ha emergido cada vez con mayor nitidez como entidad nosológica la esteatohepatitis no alcohólica o NASH e incluso el simple hígado graso no provocado por consumo de etanol. Se trata de pacientes abstemios poco o nada sintomáticos (a veces dolor en flanco abdominal derecho), que pueden ofrecer tests hepáticos anormales y sobre todo una biopsia hepática con esteatosis similar a la del alcoholismo. En el concepto de NASH se incluyen sujetos obesos, diabéticos mal compensados, hiperlipidémicos, en tratamiento por ciertos fármacos y con enfermedades caquetizantes. En algunos diabéticos, hemos presenciado cómo la descompensación cetoadicósica se significaba por una hepatomegalia dolorosa hasta intensidades que simulaban colecistitis aguda.

b) El diagnóstico de hepatitis alcohólica se basa en tres datos histopatológicos esenciales (30)

- daño hepatocitario, con balonamiento hasta la necrosis

- infiltración de células inflamatorias, hecha casi exclusivamente de leucocitos polinucleares, y
- fibrosis, tanto pericelular como y particularmente perivenular.

Se han confirmado las impresiones previas de gravedad en los casos severos: según PINTO (31), hasta un 50% de los pacientes ingresados fallecen en un plazo de tres meses.

c) La cirrosis hepática enólica, que se precede de una fibrosis creciente con depósitos perivenulares de fibronectina (SAVOLAINEN) (32) es usualmente micronodular, aunque pueden encontrarse patrones mixtos macro-micronodulares.

Aspectos terapéuticos

Tres medidas se reconocen efectivas en el manejo del hígado alcohólico: consecución de la abstinencia, nutrición adecuada y corticoterapia.

a) En cuanto a la deshabitación, se concede a los opioides endógenos un papel importante en la necesidad ansiosa de etanol; por ello, nada tiene de extraño que el antagonista de estos opioides, naltrexona, haya sido objeto de investigación para facilitar la abstinencia. El estudio de VOLPICELLI et al. (33) es un ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego controlado con placebo en el que se evidencia que naltrexona reduce la tasa de recaída alcohólica.

b) Es indiscutible la necesidad de una dieta equilibrada en el alcohólico, tanto más cuanto más flagrante sea su hepatopatía. Además del adecuado aporte proteico e hidrocarbonado, la ingesta grasa debe preferir (siempre que no exista un evidente riesgo cardiovascular) grasa saturada, eludiendo los ácidos grasos poliinsaturados (34) y aportando vitamina E para reducir la peroxi-

dación lipídica nociva. Las frecuentes carencias vitamínicas exigentes de suplementación no merecen mayor comentario.

c) Definitivamente, la corticoterapia es beneficiosa en hepatitis alcohólicas agravadas, con un valor claramente anormal de función discriminante o signos de encefalopatía (35-36). El trabajo francés de MATHURIN y otros, aparecido en Gastroenterology, precisa que el beneficio terapéutico de los corticoides no sólo se evidencia a corto plazo, sino que persiste la ventaja tras un año de seguimiento. Los corticoides tienen un neto efecto antiinflamatorio en base a su capacidad para inhibir la cascada citotóxica y además pueden actuar como inmunosupresores.

d) *Otros procedimientos terapéuticos* pueden ser referidos en forma puntual y sin comentarios, ya que su uso es experimental o no ha sido comprobado clínicamente en forma fehaciente e indiscutible

- antioxidantes (tocoferol, S-adenosilmetionina...)
- antibióticos para esterilizar la flora entérica productora de endotoxina
- esteroides anabólicos reductores del depósito de grasa en el hígado
- colchicina para frenar la fibrogénesis
- propiltiouracilo como recurso de la hipoxia de la zona 3 acinar.

El trasplante hepático en la cirrosis avanzada se confirma como recurso útil al mismo título que en otras hepatopatías. No ha habido novedades a su respecto desde trabajos nuestros anteriores (3), y así nos remitimos a ellos sin añadir más comentarios. ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Medicina Interna*.

Bibliografía

1. SILLERO ARENAS, J.; SILLERO FERNÁNDEZ DE CAÑETE, J. M.: «Alcoholismo: trascendencia clínica e impacto social». *Sem. Méd.* 1995. 47:1:90-115.
2. SILLERO FERNÁNDEZ DE CAÑETE, J. M.: «El alcohol: una agresión metabólica y nutricional». En: *Actualizaciones en Metabolismo y Nutrición Clínica*. Dir: F. Escobar. N.º 12. Editores Médicos. Madrid, 1993.
3. SILLERO FERNÁNDEZ DE CAÑETE, J. M.: «Tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica». *Sem. Méd.*, 1995. 47:2:111-115.
4. CHICK, J.; ERICKSON, Ck.: «Amsterdam consensus conference participants: conference summary: consensus conference on alcohol dependence and the role of pharmacotherapy in its treatment». *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1996. 20:391-402.
5. SCHENKER, S.; MONTALVO, R.: «Alcohol liver disease». *Curr. Op. Gastroenterol.* 1997. 13:235-247.
6. BOSSARD: *Impacto económico de la alcoholdependencia en España*. Julio, 1997.
7. CLONINGER, Cr.; BOHMAN, M.; SIGVARDSSON, S.: «Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men». *Arch. Gen. Psychiatry*. 1981. 38:861-868.
8. SIGVARDSSON, S.; BOHMAN, M.; CLONINGER, Cr.: «Replication of Stockholm adoption study of alcoholism: confirmatory cross fostering analysis». *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996. 53:681-687.
9. BECKER, V.; DIES, A.; SORESENSEN, TIA; et al.: «Prediction of the risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study». *Hepatology*. 1996. 23:1025-1029.
10. LIEBER, C. S.: «Medical disorders of alcoholism». *N. Engl. J. Med.* 1995. 333:1058-1065.
11. CHAO, Y. C.; YOUNG, T. H.; CHANG, W. K.; et al.: «An investigation of whether polymorphism of cytochrome P450 2E1 are genetic markers of susceptibility of alcoholic end-stage organ damage in a Chinese population». *Hepatology*. 1995. 22:1409-1414.
12. BALL, D. M.; SHERMAN, D.; GIBB, R.; et al.: «No association between the c2 allele of the cytochrome P450 11E1 gene and alcohol-induced liver disease, alcohol Korsakoff's syndrome and alcoholdependence syndrome». *Drug Alcohol Depend.* 1995. 3:181-184.
13. CARR, L. G.; HARTLEROAD, J. Y.; LIANG, Y.; et al.: «Polymorphism at the P450 11E1 locus is not associated with alcoholic liver disease in Caucasian men». *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1995. 19:182-184.
14. YAMAUCHI, M.; MAEZAWA, Y.; TODA, G.; et al.: «Association of a restriction fragment length polymorphism in the aldehyde deshydrogenase 2 gene with Japanese alcoholic liver cirrhosis». *J. Hepatol.* 1995. 23:519-523.
15. CORRAO, G.; FERRARI, P. A.; GALATOLA, G.: «Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application of risk factors of liver cirrhosis». *Am. J. Epidemiol.* 1995. 142:1136-1146.
16. BEFRITS, R.; HEDMAN, M.; BLOMQUIST, L.; et al.: «Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes and correlation to liver disease». *Scand. J. Gastroenterol.* 1995. 30:1113.
17. UCHIMURA, Y.; SATA, M.; KAGE, M.; et al.: «A histopathological study of alcoholics with chronic HCV infection: comparison with chronic hepatitis C and alcoholic liver disease». *Liver*. 15: 300-306.
18. ALBANO, E.; CLOT, P.; MORIMOTO, M.; et al.: «Role of cytochrome P450 2E1 - dependent formation of hydroxyethyl free radicals in the development of liver damage in rats intragastrically fed with alcohol». *Hepatology*. 1996. 22:155-163.
19. TSUKAMOTO, H.; RIPPE, R.; NIEMELA, O.; LIN, M.: «Roles of oxidative stress in activation of Kupffer and Ito Cells in liver fibrogenesis». *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995. 10:550-553.
20. CLOT, P.; ALBANO, E.; ELIASSONE, E.; et al.: «Cytochrome P450 2E1 hydroxyethyl radicals adducts as major antigen in autoantibody formation among alcoholics». *Gastroenterology*. 1996. 111:206-216.
21. YOKOYAMA, H.; NAGATA, S.; MORIYA, S.; et al.: «Hepatic fibrosis produced in guinea pigs by chronic ethanol administration and immunization with acetaldehyde adducts». *Hepatology*. 1995. 21: 1438-1442.
22. KLASSEN, L. W.; TUMA, D.; SORREL, M. E.: «Immune mechanisms of alcohol-induced liver disease (editorial)». *Hepatology*. 1995. 22: 355-357.
23. SCHENKER, S.; BAY, M. K.: «Alcohol and endotoxin; another path to alcoholic liver disease». *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1995. 19:1364-1366.
24. BAUER, M.; PAQUETTE, N. C.; ZHANG, J. X.; et al.: «Chronic ethanol consumption increases hepatic sinusoidal contractile response to endothelin-1 in the rat». *Hepatology*. 1995. 22:1565-1576.

25. GOLDIN, R. D.; RATNAYAKA, I. D.; BROWN, I. N.; WICKRAMASINGHE, S. N.: «The effect of Kupffer cell elimination on ethanol-induced damage in mice». *Int. J. Exp. Pathol.* 1995. 76:353-359.
26. IIMURO, Y.; IREJIMA, K.; ROSE, M. L.; et al.: «Nifedipine, a dihydropyridine-type calcium channel blocker, prevents alcoholic hepatitis caused by chronic intragastric ethanol exposure in the rat». *Hepatology*. 1996. 24:391-397.
27. NIEMELA, O.; SORVAJARVI, K.; BLAKE, J. E.; ISRAEL, Y.: «Carbohydrate-deficient transferrin AS: a marker of alcohol abuse: relationship to alcohol consumption, severity of liver disease and fibrogenesis». *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1995. 19:1203-1208.
28. YERSIN, B.; NICOLAT, J. F.; DECREY, H.; et al.: «Screening for excessive alcohol drinking: comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume». *Arch. Int. Med.* 1995. 155:1907-1911.
29. MEREGALLI, M.; GIACOMINI, V.; LINO, S.; et al.: «Carbohydrate-deficient transferrin in alcohol and non alcohol abusers with liver diseases». *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1995. 19:1525-1527.
30. MATHURIN, P.; DUCHATELLE, V.; RAMOND, M. J.; et al.: «Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone». *Gastroenterology*, 1996, 110: 1847-1853.
31. PINTO, H. C.; BAPTISTA, A.; CAMILO, M. E.; et al.: «Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients». *Dig. Dis. Sci.* 1996. 41:172-179.
32. SAVOLAINEN, V.; PEROLA, M.; LALU, K.; et al.: «Early perivenular fibrogenesis: precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholic». *J. Hepatol.* 1995. 23:524-531.
33. VOLPICELLI, J. R.; CLAY, K. L.; WATSON, N. T.; et al.: «Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone». *J. Clin. Psychiatry*. 1995. 56:39-44.
34. NANJIL, A. A.; HOSSEIN SADRAZABEH, S. M.; YANG, E. K.; et al.: «Dietary saturated fatty acids: a novel treatment for alcoholic liver disease». *Gastroenterology*. 1995. 109:547-554.
35. IMPERIALE, T. F.; MC CULLOUGH, A. J.: «Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials». *Ann. Intern. Med.* 1990. 113:299-307.
36. RAMOND, M. J.; POYNARD, T.; RUEFFE, B.; et al.: «A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis». *N. Engl. J. Med.* 1992. 326:507-512.