



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jus](http://www.elsevier.com/locate/jus)



## **Steatosi epatica nel diabete: alterazioni ecografiche ed emodinamiche epatiche valutate mediante eco-color-Doppler**

### **Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography**

S. Gaiani<sup>a</sup>, A. Avogaro<sup>b</sup>, G. Bombonato<sup>a</sup>, M. Bolognesi<sup>a</sup>, F. Amor<sup>a</sup>, S. Vigili de Kreutzenberg<sup>b</sup>, G. Guarneri<sup>b</sup>, D. Sacerdoti<sup>a,\*</sup>

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, <sup>a</sup> Clinica Medica 5, <sup>b</sup> Diabetologia e Malattie del Ricambio\* - Università degli Studi di Padova, Italia.*

**SIUMB 2007 – Premio SIUMB per i migliori Poster presentati al XIX Congresso Nazionale SIUMB.**

\*Indirizzo per corrispondenza. David Sacerdoti, Clinica Medica 5, Via Giustiniani, 2, 35122 Padova –  
E-mail: [david.sacerdoti@unipd.it](mailto:david.sacerdoti@unipd.it)

## **Sommario**

**Scopo:** Valutare la prevalenza e la gravità della steatosi nei pazienti diabetici non-obesi e le alterazioni emodinamiche epatiche associate.

**Metodi:** Sono stati studiati 100 pazienti diabetici non obesi ( $BMI < 30 \text{ Kg/m}^2$ ), 17 di tipo I e 83 di tipo II, privi di cause note di epatopatia. Mediante eco-color-Doppler sono stati valutati: un'immagine digitale di confronto tra fegato e corticale del rene destro, analizzata tramite un programma dedicato per la valutazione del grado di steatosi (rapporto fegato/rene dell'intensità dei grigi), le dimensioni del lobo epatico destro, il calibro della vena porta (PV), la velocità della vena porta (PBV), gli indici di pulsatilità arteriosa epatica (PI-L) e splenica (PI-S), il profilo flussimetrico e la velocità delle onde a (HV-a) e s (HV-s) delle vene sovraepatiche.

**Risultati:** La prevalenza di steatosi è stata del 24% nel diabete di tipo I e dell'80% nel tipo II ed è risultata prevalentemente di grado lieve-moderato. Nella steatosi il volume epatico è risultato aumentato ( $p < 0.005$ ), in particolare nei gradi superiori a 3, ed il diametro della vena porta è risultato aumentato nel grado 5. Il PI-L è risultato aumentato in tutti i gradi di steatosi, in particolare in quelli di grado 4 e 5 ( $p < 0.0001$ ); la PBV è risultata ridotta nei gradi 3, 4 e 5 ( $p < 0.001$ ); la HV-a è risultata ridotta nei pazienti con grado 3, 4 e 5. Il profilo flussimetrico delle vene sovraepatiche è risultato alterato nel 27% (20% bifasico, 7% appiattito). Non sono risultate alterazioni significative del PI-S e della HV-s.

**Conclusioni:** La steatosi epatica è un reperto molto frequente nel diabete di tipo II senza obesità ed è associata ad epatomegalia ed alterazioni emodinamiche epatiche nelle forme più gravi.

**Parole chiave:** Steatosi; Diabete; NAFLD (steatosi epatica non alcolica) ; Doppler; Ecografia; Emodinamica splancnica.

## Abstract

*Aim:* To evaluate the prevalence, severity, and hemodynamic features of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese diabetics.

*Methods:* We studied 100 consecutive nonobese (body mass index [BMI] <30) patients with type 1 (n=17) or type 2 (n=83) diabetes and no known causes of liver disease. Steatosis was diagnosed and graded with ultrasonography. Digital sonographic images of the liver and right kidney were analyzed with dedicated software (HDI-Lab), and the liver/kidney ratio of grey-scale intensity was calculated as an index of the severity of the steatosis. Severity scores ranging from 0 (none) to 5 (severe) were compared with sonographic and Doppler findings (right liver size, portal vein diameter and flow velocity, hepatic and splenic arterial pulsatility indices, hepatic vein flow profile and A- and S-wave velocities).

*Results:* The prevalence of steatosis was 24% in type I and 80% in type II diabetes (grade 1 in 17%, grade 2 in 34%, grade 3 in 33%, grade 4 in 9%, grade 5 in 7%). In patients with steatosis (especially those with grade 4-5 disease), hepatic volume was increased ( $p<0.005$ ). Portal vein diameter was increased in grade 5 steatosis. The hepatic artery pulsatility index was significantly increased, particularly in grades 4 and 5 ( $p<0.0001$ ); portal and A-wave velocities were significantly reduced in grades 3, 4 and 5 ( $p<0.001$ ); and the hepatic vein flow profile was altered in 27% (biphasic: 20%, flat: 7%) patients with steatosis (although there was no correlation with severity).

*Conclusions:* NAFLD is very frequent in nonobese diabetics with type 2 but not type 1 disease, and it is associated with hepatomegaly and liver hemodynamic alterations only when it is severe.

**Key words:** Steatosis; Diabetes; NAFLD; Doppler; Sonography; Splanchnic Hemodynamics

## Introduzione

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una condizione clinica importante che colpisce approssimativamente il 20% della popolazione generale [1]. La prevalenza della NAFLD è molto più alta nei pazienti obesi (60%-95%) [2]. Molti studi dimostrano che la NAFLD spesso rappresenta la componente epatica della sindrome metabolica, caratterizzata da obesità, iperinsulinemia, resistenza periferica all'insulina, diabete ed ipertensione [3-6]. La prevalenza riportata della NAFLD in pazienti diabetici è del 40%-80% ed è frequentemente associata ad obesità – prevalentemente addominale – ipertrigliceridemia e livelli normali - elevati di alanina aminotransferasi (ALT) [7,8]. La NAFLD è stata a lungo considerata una patologia benigna, ma studi recenti mostrano che in alcuni casi essa evolve in steato-epatite non alcolica (NASH) [9]. Il 50% dei pazienti con NASH sviluppa fibrosi, il 15% cirrosi ed il 3% scompenso epatico terminale [10,11]. È stata inoltre enfatizzata la relazione tra steatosi epatica e malattie cardiovascolari [12,13]. Una verosimile diagnosi di NAFLD è solitamente basata sul riscontro ecografico (US) di un fegato brillante (bright liver) ed alterazioni dei test di funzionalità epatica. In molti casi, non si raggiunge una diagnosi di certezza, dal momento che essa richiede la biopsia epatica. Le correlazioni tra i reperti ecografici e la patologia sono controversi. Ci sono pochi studi sulle alterazioni emodinamiche epatiche associate alla NAFLD, che possono essere dimostrate in maniera non invasiva con eco-Doppler. In un piccolo gruppo di pazienti con NASH Magalotti et al [14] hanno dimostrato una riduzione della velocità di flusso nella vena porta ed un'alterazione dello spettro flusso-velocità nelle vene sovraepatiche nel 25-30% dei pazienti. Un miglioramento del quadro si è

osservato dopo una terapia basata su cambiamenti della dieta, incremento dell'attività fisica e assunzione di metformina.

Lo scopo del nostro studio è valutare la prevalenza, la severità e le caratteristiche emodinamiche della NAFLD in pazienti diabetici non obesi ed individuare le possibili correlazioni tra le alterazioni emodinamiche e la gravità ecografica della steatosi.

## Pazienti e metodi

La popolazione studiata consiste di 100 pazienti diabetici non obesi (body mass index [BMI] < 30 kg/m<sup>2</sup>) (60 maschi e 40 femmine, età 65 ± 7 anni). BMI medio 26 ± 2.6 kg/m<sup>2</sup>.

17 pazienti erano affetti da diabete di I tipo, e 83 da diabete di tipo II. I criteri di esclusione sono stati i seguenti: abuso di etanolo presente o passato, altre cause di malattia epatica (epatiti virali, emocromatosi, malattia di Wilson, epatite autoimmune), scompenso cardiaco e/o patologia renale. Abbiamo inoltre esaminato un gruppo di controllo di 20 soggetti normali della stessa fascia di età, sesso, BMI, senza evidenza ecografica di steatosi.

### *Grado di steatosi*

Il grado di steatosi è stato definito secondo un sistema di classificazione quantitativo ideato dal nostro gruppo (unpublished data, J Hepatol 2008, abstract 921), basato su un'analisi comparativa di immagini digitali ecografiche del fegato e del rene destro. In breve, le immagini ecografiche di entrambi gli organi sono state acquisite con uno scanner ATL 5000 (ATL Ultrasound, City), trasferite ad un personal computer ed analizzate con un software dedicato (HDI-Lab). E' stata misurata l'intensità di grigi di regioni di interesse selezionate ed è stato calcolato il rapporto fegato/rene (L/K), che si è dimostrato avere correlazione diretta col grado di steatosi misurato all'esame istologico. In questo studio alla steatosi è stato assegnato un punteggio da 0 (L/K<1.3 – assenza di steatosi) a 5 (L/K>3.3 – steatosi severa), come mostrato nella Tabella 1.

**Tabella 1. Una five-point scale per il grading ecografico della steatosi epatica**

| Grado      | 0         | 1       | 2        | 3        | 4        | 5    |
|------------|-----------|---------|----------|----------|----------|------|
| L/K ratio* | 0.86-1.29 | 1.3-1.8 | 1.81-2.3 | 2.31-2.8 | 2.81-3.3 | >3.3 |

\* Rapporto fegato/rene – rapporto tra l'intensità della scala di grigi del fegato e quella del rene destro basato su immagini ecografiche digitali B-mode dei due organi.

### *Ecografia Doppler*

Tutti gli studi Doppler sono stati effettuati da operatori con identici livelli di competenza. I dati sulla riproducibilità inter ed intra-osservatore sono stati riportati altrove [15,16]. L'ecografia color-Doppler è stata usata per valutare i parametri emodinamici splancnici. Abbiamo usato uno scanner (ATL, Seattle, Washington) con un trasduttore convex a banda larga (C5-2 4OR). Ogni risultato registrato era la media di tre misurazioni.

- *Dimensioni del fegato*, misurate come diametro longitudinale del lobo destro sulla linea medio-claveare (valori normali, < 12.6 cm) [17].
- *Diametro della vena porta (PV)*, misurata all'ilo durante una inspirazione profonda.
- *Velocità di flusso della vena porta (PBV)*, misurata posizionando in modo standardizzato il volume campione lungo il vaso e settando le sue dimensioni a > 50% del diametro della vena.

È stato usato un angolo di insonazione di 30°-60° [18]. Il PBV è stato calcolato come la media delle velocità massime.

- *Indice di pulsatilità dell'arteria epatica (PI-L)*, misurato in corrispondenza della branca sinistra dell'arteria epatica e calcolato secondo la formula: velocità di picco sistolico- velocità di fine diastole/ velocità media) [15].
- *Indice di pulsatilità dell'arteria splenica (PI-S)*, misurato in corrispondenza delle diramazioni principali dell'arteria splenica e calcolata secondo la formula: velocità di picco sistolico- velocità di fine diastole/ velocità media) [15,19].
- *Velocità delle onde a (HV-a) ed s (HV-s) della vena sovraepatica* (cm/sec), misurate posizionando il volume campione in corrispondenza della vena sovraepatica media, ad 1,5-2.0 cm dalla vena cava inferiore, con un angolo di insonazione di 30-60°. Il pattern spettrale della vena sovraepatica è stato classificato come trifasico, bifasico o monofasico, come definito da Bolondi et al [20].

### Analisi statistica

I risultati sono stati espressi come valori medi  $\pm$  deviazione standard (SD). La significatività delle correlazioni è stata valutata con una analisi di regressione lineare e con il test di Spearman. ANOVA ed il t-test di Student per dati non appaiati sono stati utilizzati per il confronto tra i gruppi. La significatività statistica è stata definita come  $p < 0.05$ .

**Tabella 2. Parametri emodinamici nei controlli e nei pazienti diabetici non obesi senza e con steatosi.**

| Vaso              | Parametro     | Gruppo di controllo | Diabetici senza steatosi | Diabetici con steatosi |
|-------------------|---------------|---------------------|--------------------------|------------------------|
| Vena porta        | PV (mm)       | 10.3 $\pm$ 1.1      | 9.9 $\pm$ 1.38           | 11.4 $\pm$ 1.75 * °    |
|                   | PBV (cm/sec)  | 35 $\pm$ 5          | 34.9 $\pm$ 6.4           | 30.8 $\pm$ 5.6 * °     |
| Arteria epatica   | PI-H          | 1.02 $\pm$ 0.2      | 1.1 $\pm$ 0.09           | 1.63 $\pm$ 0.43 * °    |
| Vena sovraepatica | HV-a          | 13 $\pm$ 4          | 13.3 $\pm$ 3.5           | 4.2 $\pm$ 11.1 * °     |
|                   | HV-s          | - 27 $\pm$ 6.2      | - 24.2 $\pm$ 4.9         | - 22.78 $\pm$ 11       |
| Arteria splenica  | PI-S (cm/sec) | 0.96 $\pm$ 0.1      | 1.16 $\pm$ 0.26 °        | 1.1 $\pm$ 0.27 °       |

PV, diametro della vena porta; PBV, velocità di flusso portale; PI-H, indice di pulsatilità dell'arteria epatica; HV-a, velocità dell'onda a nella vena sovraepatica; HV-s, velocità dell'onda s nella vena sovraepatica; PI-S, indice di pulsatilità dell'arteria splenica.

\*= $p < 0.005$  vs diabetici senza steatosi; °= $p < 0.005$  vs controlli

## Risultati

La prevalenza complessiva della steatosi epatica nella nostra popolazione di pazienti non obesi è del 76% (24% tra quelli con diabete di I tipo, 80% in quelli con diabete di tipo II).

Non c'è alcuna differenza di prevalenza tra pazienti maschi e femmine. La nostra valutazione quantitativa ha rivelato i seguenti gradi di steatosi: grado 1 nel 17% dei pazienti, grado 2 nel 34%, grado 3 nel 33%, grado 4 nel 9%, e grado 5 nel 7%.

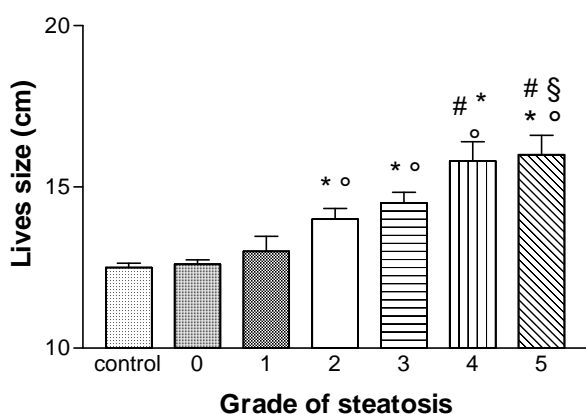
I pazienti con steatosi hanno un BMI significativamente più alto di quelli senza steatosi ( $26.8 \pm 2$  vs.  $25 \pm 2.3$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), ma non ci sono differenze di BMI tra pazienti con gradi diversi di steatosi. Le dimensioni del fegato sono risultate normali nei pazienti senza steatosi, ma aumentate in quelli con steatosi moderata-severa (gradi 2-5) (Fig. 1).

L'unica alterazione emodinamica significativa riscontrata nei pazienti diabetici senza steatosi è stato un incremento del PI-S rispetto ai controlli (Tab. 2). In pazienti diabetici con steatosi il PV ( $p = 0.0002$ ) ed il PI-L ( $p < 0.0001$ ) erano significativamente aumentati, mentre il PBV ( $p = 0.003$ ) e l'HV-a ( $p = 0.0002$ ) erano significativamente ridotti rispetto ai controlli.

Non è stata riscontrata alcuna differenza tra l'HV ed il PI-S dei tre gruppi (Tab. 2). La Figura 2 riassume le correlazioni tra i parametri emodinamici che abbiamo misurato e la severità della steatosi.

Tenuto conto dei diversi gradi di steatosi, il PV è risultato aumentato nei pazienti con steatosi severa (grado 5 vs grado 1 e vs pazienti senza steatosi) (Fig. 2A), mentre il PBV è risultato ridotto in pazienti con steatosi moderata-severa (grado 3, 4, 5 vs. grado 0) (Fig. 2B).

Il PI-L è risultato significativamente aumentato in tutti i gruppi di pazienti con steatosi rispetto ai pazienti diabetici senza steatosi (Fig. 2C). L'HV-a era significativamente ridotto solo nei pazienti con steatosi moderata-severa (grado 3, 4 e 5 vs. grado 0;  $p < 0.05$ ) (Fig. 2D). il pattern spettrale della vena sovraepatica era monofasico nel 7% e bifasico nel 20% dei pazienti con steatosi. Non sono state riscontrate differenze di PI-S e HV-s tra pazienti con diversi gradi di steatosi e pazienti senza steatosi.



**Fig. 1.** Dimensioni del fegato in pazienti con diversi gradi di steatosi.

\*=  $p < 0.001$  vs gruppo di controllo; °=  $p < 0.001$  vs grado 0 and 1; #=  $p < 0.05$  vs grado 2; §=  $p < 0.05$  vs grado 3.

## Discussione

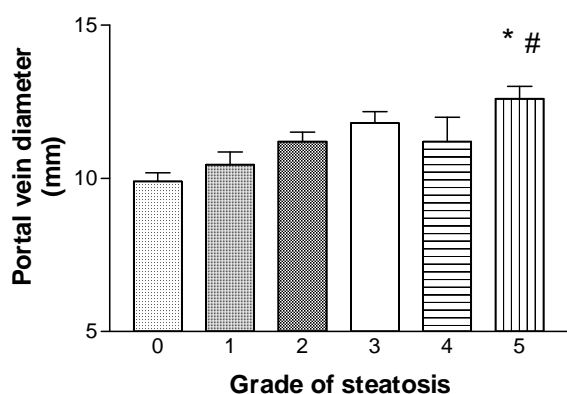
I nostri risultati indicano che l'80% dei pazienti non obesi con diabete di tipo II e solo il 24% dei pazienti con diabete di tipo I hanno una steatosi epatica non alcolica (NAFLD), e che soltanto le forma severe sono associate ad epatomegalia e ad alterazioni emodinamiche epatiche.

La NAFLD è divenuta un problema clinico importante nei paesi occidentali: la sua prevalenza nella popolazione generale oscilla dal 16% al 35%, avvicinandosi al 100% nei pazienti obesi.

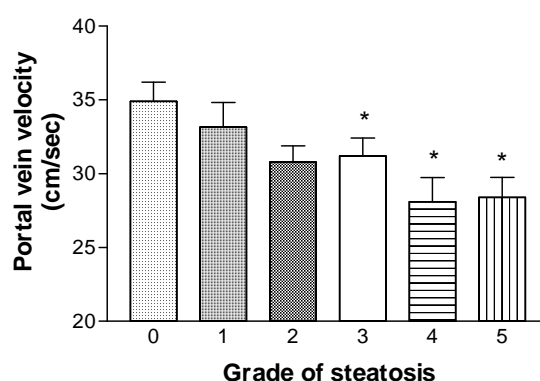
La prevalenza della NAFLD nei pazienti diabetici non obesi non è ben conosciuta. La steatosi era presente nel 24% dei pazienti con diabete di I tipo che abbiamo esaminato, una percentuale simile a quella osservata nella popolazione generale (24%), ma la prevalenza tra i pazienti con diabete di II tipo era tre volte più alta (76%), a conferma del ruolo della insulino-resistenza nello sviluppo della steatosi epatica [4].

Comunque la maggior parte dei pazienti avevano una steatosi leggera o moderata alla valutazione ecografica. Sebbene la severità della steatosi non fosse correlata al BMI, i pazienti con steatosi avevano un BMI più alto di quelli senza steatosi, suggerendo che anche il BMI giochi un ruolo nella fisiopatologia della steatosi nei diabetici. Nessuno dei nostri pazienti è stato sottoposto a biopsie epatiche, quindi non abbiamo potuto fare una diagnosi differenziale tra NAFLD e NASH.

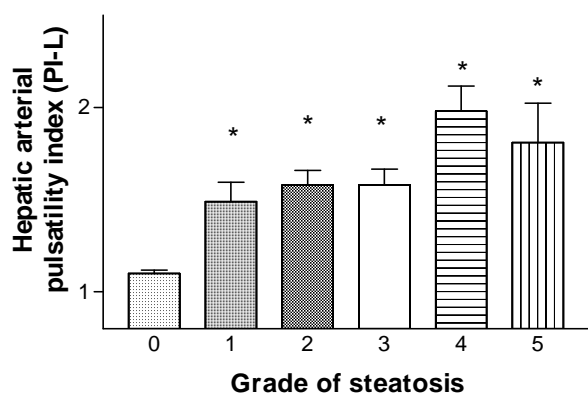
A)



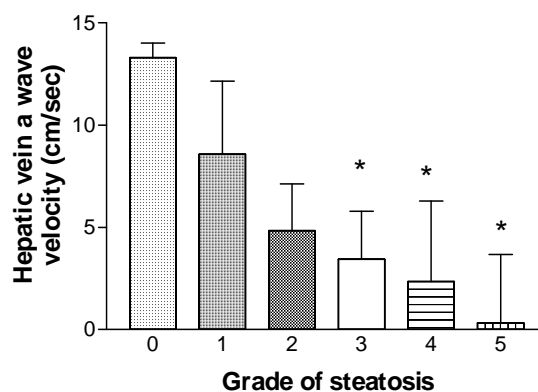
B)



C)



D)



**Fig. 2.** Diametro della vena porta (A), Velocità di flusso nella vena porta (B), indice di pulsatilità dell'arteria epatica (C), velocità dell'onda a nella vena sovraepatica (D) in pazienti diabetici non obesi con differenti gradi di steatosi. Grado 0 indica l'assenza di steatosi. A)  $*=p<0.005$  vs. grado 0;  $\# = p<0.005$  vs. grado 1; B)  $*=p<0.05$  vs. grado 0; C)  $*=p<0.05$  vs. grado 0; D)  $*=p<0.005$  vs. grado 0

La valutazione delle alterazioni emodinamiche mediante l'utilizzo dell'Eco-color-Doppler può aiutare nella diagnosi di NAFLD e può anche rivelare aspetti fisiopatologici della malattia. Sono disponibili pochi dati riguardo le alterazioni emodinamiche associate alla NAFLD. In un modello di steatosi in un coniglio, si è dimostrato che una moderata infiltrazione grassa del fegato può causare una riduzione significativa del flusso epatico portale e totale e del microcircolo, insieme a significativi incrementi del flusso nell'arteria epatica e della pressione portale [21]. Magalotti et al

[14] hanno dimostrato che i pazienti con NASH hanno un ridotto flusso portale, un incremento della resistenza nelle arterie intraepatiche e alterazione dello spettro Doppler delle vene sovraepatiche. Nel nostro studio il PI-L era ridotto in tutti i pazienti con steatosi e questa alterazione era evidente particolarmente in quei pazienti con NAFLD severa. Questo incremento potrebbe essere secondario alla steatosi stessa (a causa dell'effetto volumetrico), o potrebbe essere uno dei meccanismi fisiopatologici della NAFLD. Prendendo in considerazione la seconda possibilità, potrebbe essere molto interessante confrontare i PI-L di pazienti con steatosi e quelli con NASH. L'unica informazione che abbiamo allo stato attuale è che gli indici di resistenza dell'arteria epatica si riducono dopo il trattamento con metformina in pazienti con NASH [14].

Il PBV era lievemente ridotto solo in pazienti con steatosi di grado severo (gradi 4 e 5). Questa riduzione potrebbe essere il risultato di un decremento dell'afflusso splancnico o di un incremento della resistenza. Il ridotto afflusso è difficile da giustificare, ma l'aumento delle resistenze intraepatiche potrebbe essere causato da una compressione del letto sinusoidale da parte degli epatociti steatosici.

L'ultimo parametro emodinamico che abbiamo considerato è stato il pattern di flusso nelle vene sovraepatiche. Uno spettro anormale è stato osservato in 22 (30%) dei 76 pazienti con steatosi (pattern monofasico in 6, bifasico in 16). Nessuno dei pazienti con steatosi lieve (gradi 1-2) aveva alterazioni di tale pattern e ciò suggerisce che un aumento della rigidità è probabilmente una delle cause, con un meccanismo simile alla cirrosi, che porta ad una riduzione della velocità dell'onda. In conclusione, la steatosi epatica è un riscontro comune in pazienti con diabete di tipo 2 (ma non di tipo 1) e solitamente è lieve-moderata. Anche le forme lievi di steatosi sono di solito associate ad un incremento della resistenza nell'arteria epatica, mentre alterazioni dell'emodinamica portale e sovraepatica sono riscontrate principalmente nella steatosi severa. Studi futuri potrebbero rivelare se le alterazioni dell'emodinamica abbiano valore diagnostico e/o prognostico ed in particolare se possano essere utili per individuare l'inizio della NASH.

## Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

## **Bibliografia**

- [1] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology* 2007;46(5):1387-91.
- [2] de Moura Almeida A, Pinchemel Cotrim H, Valente DB et al. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008;14(9):1415-8.
- [3] Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107(5):450-5.
- [4] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50(8):1844-50.
- [5] Maruhama Y, Abe R, Okuguchi F, Oikawa S, Ohneda A, Goto Y. Interactions of obesity and glucose-stimulated insulin secretion in familial hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1978;27(6):682-93.
- [6] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132(2):112-7.
- [7] Angelico F, Del Ben M, Conti R et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1578-82. Epub 2004 Dec 14.
- [8] Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2008 Apr 1. [Epub ahead of print].

- [9] Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127(8 Pt 1):658.
- [10] Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1):S99-S112. Review
- [11] Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC, Federman M, Trey C. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980;78(3):535-41.
- [12] Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29(6):1325-30.
- [13] Fan JG. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on accelerated metabolic complications. *J Dig Dis* 2008;9(2):63-7.
- [14] Magalotti D, Marchesini G, Ramilli S, Berzigotti A, Bianchi G, Zoli M. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study. *Dig Liver Dis* 2004;36(6):406-11.
- [15] Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P, Gatta A. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108(4):1152-8.
- [16] Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Bombonato G, Enzo E, Gatta A. Effects of chronic therapy with nadolol on portal hemodynamics and on splanchnic impedance indices using Doppler sonography: comparison between acute and chronic effects. *J Hepatol* 1997;26(2):305-11.
- [17] Niederau C, Sonnenberg A. Liver size evaluated by ultrasound: ROC curves for hepatitis and alcoholism. *Radiology* 1984;153(2):503-5.
- [18] Sabbà C, Merkel C, Zoli M et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995;21(2):428-33.
- [19] Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P et al. Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic, and renal arterial Doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27(6):986-92.
- [20] Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S et al. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 1991;100(2):586.
- [21] Seifalian AM, El-Desoky A, Davidson BR. Hepatic indocyanine green uptake and excretion in a rabbit model of steatosis. *Eur Surg Res* 2001;33(3):193-201.