

La steatosi epatica non alcolica in HIV: una revisione critica della letteratura.

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non alcoholic steatohepatitis (NASH) in HIV: a critical review.

Nicola Squillace, Andrea Gori, Alessandra Bandera

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di MONZA, Ospedale San Gerardo-Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia

**Autore
per la corrispondenza:**

Nicola Squillace

Unità Operativa Complessa di Malattie infettive, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Monza, Ospedale San Gerardo-Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia
n.squillace@asst-monza.it

Keywords:

Non alcoholic fatty liver disease; non alcoholic steatohepatitis; HIV; review; prevalence; risk factors.

**Potenziali conflitti
di interesse:**

nessuno

JHA 2018; 3(1): 10-16

DOI: 10.19198/JHA31444

Riassunto

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e la steato-epatite non alcolica (NASH) rappresentano un problema emergente nella popolazione generale e nelle persone con infezione da HIV (PLHIV). Molti studi hanno valutato la presenza di steatosi epatica nelle PLHIV, ma tra gli studi è presente una significativa eterogeneità di selezione della popolazione, con poche casistiche che hanno escluso il consumo eccessivo di alcol. Inoltre, i diversi studi hanno considerato l'utilizzo di metodiche diagnostiche molto differenti per sensibilità e specificità (biopsia epatica, ecografia, elastografia, TAC, risonanza magnetica).

La biopsia epatica rappresenta la metodica di elezione per la diagnosi di NAFLD/NASH, tuttavia le casistiche che hanno utilizzato tale metodo diagnostico hanno considerato unicamente pazienti che presentano alterazione degli enzimi epatici e, quindi, tali studi non possono essere utilizzati per determinare la prevalenza generale di NAFLD/NASH nelle PLHIV. Per quanto riguarda la complessità degli studi, una parte esigua di essi si è dotata di un gruppo di controllo. I risultati degli attuali studi non sono quindi spesso paragonabili, a causa dei diversi criteri di selezione dei pazienti e delle metodiche diagnostiche non comparabili. Lo scopo della seguente revisione è il confronto delle prevalenze di NAFLD e NASH nei diversi studi ad oggi disponibili, l'analisi dei fattori che giustificano i differenti riscontri nei vari studi e la valutazione critica del reale peso di tali entità nosologiche nelle PLHIV.

Abstract

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non alcoholic steatohepatitis (NASH) are an emerging issue in general population and in people living with HIV (PLHIV). Many studies evaluated the prevalence of hepatic steatosis in PLHIV, but a significant heterogeneity about sample selection was found among the studies, with few samples excluding alcohol abuse. Furthermore, different diagnostic methods were used in these studies, with a wide range of variability in sensitivity and specificity (liver biopsy, ultrasonography, elastography, computed tomography, magnetic resonance). Although liver biopsy is the gold standard for diagnosis of NAFLD/NASH, the studies that used this diagnostic tool included only patients with abnormal liver tests: thus, they are not useful to determine prevalence of NAFLD in PLHIV. When we reviewed all the published literature, we found that only few studies have a control group. Hence, the results of the current literature about prevalence of NAFLD and NASH in PLHIV are often not comparable, because of different inclusion criteria and diagnostic methods.

The aim of this review is to compare the prevalence of NAFLD and NASH in all the studies currently available, evaluating which factors are responsible for the different reports and providing a critical evaluation of the real burden of these diseases in PLHIV.

Introduzione

La steatosi epatica non alcolica (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) rappresenta una causa emergente di cirrosi e di carcinoma epatocellulare, a causa del diretto legame con l'insorgenza della steatoepatite non alcolica (NASH) (1, 2). La prevalenza di NAFLD nella popolazione generale è influenzata fortemente dall'area geografica di appartenenza,

variando dal 7.1% in Nigeria (3) al 42% in Cina (4). Tali variazioni sarebbero imputabili sia a fattori genetici che a differenti regimi dietetici.

Obesità, diabete mellito, dislipidemia e sindrome metabolica sono cause note di NAFLD primaria; il ruolo del genere e della razza non sono ancora ben definiti (5), sebbene sia stato rilevato un ruolo significativo del sesso maschile e della razza bianca

o ispanica come fattori di rischio nello sviluppo di NAFLD (1, 6).

La prevalenza di NAFLD nelle persone con infezione da HIV (PLHIV) su biopsie epatiche di pazienti con ipertransaminasemia è risultata elevata (>50%) con un'alta percentuale di NASH (7-12). Considerando le diagnosi eseguite con metodiche diagnostiche non invasive (ecografia, fibroscan, TAC e risonanza magnetica) la prevalenza di NAFLD si aggira tra il 13% e il 58% nei diversi studi pubblicati (13-25). Tale ampio intervallo di variabilità è giustificato dall'uso di diverse definizioni di NAFLD, dai differenti criteri di selezione dei pazienti e dall'uso di metodiche strumentali non sovrapponibili in termini di sensibilità e specificità.

Pochi studi hanno indagato la prevalenza di NAFLD nelle PLHIV rispetto ad una popolazione di controllo. La maggior parte di tali studi non hanno trovato differenze o addirittura hanno segnalato una minor prevalenza di NAFLD tra PLHIV e popolazione sana (8, 21, 23-25), mentre per quanto riguarda la NASH è stata solitamente rilevata una maggiore prevalenza nelle PLHIV (7, 23, 26).

L'obiettivo di questa revisione della letteratura è capire perché la prevalenza di NAFLD abbia un intervallo così ampio nelle PLHIV e se sussista un reale aumentato rischio di NAFLD e NASH in tale sottogruppo di pazienti.

Definizioni e diagnosi

La NAFLD viene definita come la presenza di grasso in almeno il >5% degli epatociti, in assenza di cause secondarie di steatosi come abuso alcolico, malattie ereditarie (p.e. emocromatosi, malattia di Wilson), farmaci steatogenici (p.e. amiodarone, metotrexate, tamoxifene, corticosteroidi, valproato) o infezioni da virus epatitici (27).

Quando l'abuso alcolico non è chiaramente definito come criterio di esclusione, di seguito nella seguente dissertazione si parlerà di steatosi epatica e non di NAFLD, in quanto l'origine secondaria del danno non può essere esclusa.

La NASH è definita dalla presenza di steatosi epatica e infiammazione in presenza di infiammazione epatocitaria e danno epatico (degenerazione ballooniforme) con o senza segni di fibrosi (27). Tale diagnosi è squisitamente istologica.

La biopsia epatica rappresenta la metodica d'elezione per diagnosticare sia NAFLD che NASH (28).

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi metodi alternativi non invasivi per diagnosticare la NAFLD.

L'ecografia e la TAC hanno una sensibilità superiore al 70% ed una specificità superiore al 90% (29-31) nel determinare steatosi di grado moderato/severo (accumulo di grasso >30%), mentre la spettroscopia in risonanza magnetica (MRS) presenta una sensibilità maggiore, essendo in grado di rilevare anche steatosi di grado lieve (accumulo di grasso >5%) (31, 32). L'elastografia epatica (Fibroscan), mediante la determinazione del parametro controllato di attenuazione (CAP), presenta una sensibilità/specificità superiori al 90% (33).

Tuttavia, gli studi recenti che hanno confrontato CAP con MRS hanno riscontrato una minore specificità della CAP, soprattutto nei pazienti con alto indice di massa corporea (BMI) e/o diabete (34, 35).

La prevalenza della steatosi epatica nella popolazione con infezione da HIV

Gli studi che hanno utilizzato come metodica di definizione diagnostica l'esame istologico sono elencati nella Tabella 1. Tutti gli studi sono focalizzati sulla presenza di NAFLD e NASH, escludendo i pazienti con abuso alcolico e fornendo un punto di vista ottimale per valutare le caratteristiche della NAFLD primaria in HIV (7-12, 36). La prevalenza di NAFLD in queste popolazioni selezionate variava dal 36% al 72%, con una frequenza di NASH tra il 20% ed il 57%. I fattori di rischio rilevati più frequentemente sono rappresentati da alti valori del modello omeostatico per la determinazione dell'insulino-resistenza (HOMA-IR) (7, 10-12) ed il BMI elevato (12, 36). Gli studi che hanno utilizzato come metodica l'ecografia hanno riportato una prevalenza di steatosi epatica tra il 31% ed il 55% (13-16, 36). I tre studi che hanno escluso dalla analisi i pazienti con abuso alcolico mostravano una prevalenza di NAFLD tra il 31% ed il 47,7% (15, 16, 36). I fattori di rischio maggiormente rappresentati erano costituiti dalla dislipidemia (13, 15) e dall'HOMA-IR (14, 16).

Gli studi basati sulla determinazione del CAP hanno rilevato una prevalenza di steatosi epatica del 39-51,5% (17-19, 37, 38). Il principale fattore di rischio era rappresentato dal BMI (17-19). Solo due studi hanno escluso i pazienti con abuso alcolico, mostrando una prevalenza del 36,4-48,0% (37, 38). In tali studi il BMI e valori elevati di alanina aminotra-

Tabella 1. Studi istologici su per valutare la prevalenza di NAFLD e NASH in HIV.

Autori	Casistica	Caratteristiche della popolazione	Criteri di esclusione	Criteri di inclusione	NAFLD%	NASH%	Fattori di rischio
Lemoine M <i>et al.</i> (7)	9 HIV pos vs 9 HIV neg con NAFLD vs 5 HIV neg sani	Nessuna differenza in BMI / età / sesso	HBV, HCV, altre cause di epatite cronica	ALT, AST >2 ULN, consumo di alcol <20 gr/die	6/9 HIV pos vs 9/9 HIV neg con NAFLD vs 2/5 HIV neg sani	6/9 HIV pos vs 3/9 HIV neg con NAFLD vs 2/5 HIV neg sani	Resistenza insulinica e Lipodistrofia
Mohammed SS <i>et al.</i> (8)	26 HIV pos vs 25 HIV neg	HIV neg con BMI elevato	HBV, HCV, altre cause di epatite cronica.	ALT, AST >1.5 ULN, consumo di alcol <20 gr/die	45% vs 55% (ns)	54.8 vs 45.2 (ns)	HIV (?) cART (?)
Akhtar MA <i>et al.</i> (9)	25 HIV neg	Sesso Maschile (90%) BMI 27(19-41)	Epatite virale acuta	Enzimi epatici alterati	62% (di cui 23% indotta dalla cART)	57% (di cui 42% indotta dalla cART)	cART (NRTIs)
Crum-Cianflone N <i>et al.</i> (36)	55 HIV pos con biopsia vs 216 HIV pos (solo ecografia)	BMI elevato WC elevata Alto impiego di terapia ipolipemizzante	Epatite cronica da HBV/HCV Consumo di alcol >20 gr/die (maschio) and > 10 gr/die (femmina)	Enzimi epatici alterati e/o quadro ecografico compatibile con steatosi	36% (biopsia) vs 31% (ecografia)	Non disponibile	Razza bianca, BMI, WC, HDL, TRG
Ingiliz <i>et al.</i> (10)	30 HIV pos	97% maschi BMI= 23 (22-24)	Alcol >20 gr/die, HBV, HCV, emocromatosi, epatiti autoimmuni	Aumento ALT/AST	60%	53%	Resistenza insulinica per NASH
Sterling RK <i>et al.</i> (11)	14 HIV pos	BMI =29.9±7.4 Maschi 71%	HBV, HCV, diabete, consumo di alcol >30 (uomini), >20 donne	Da 1.25 a 5 ULN per AST, ALT, o fosfatasi alcalina	65%	26%	GGT per NAFLD, HOMA-IR per NASH.
Morse CG <i>et al.</i> (12)	62 HIV pos	BMI=27 Obesi= 30% Sovrappeso=45% Diabete=11% Maschi (94%)	HBV, HCV, abuso di alcol, altre cause di epatite cronica	Aumento ALT/AST	72%	55%	Resistenza insulinica, Obesità, 2 alleli minori di PNPLA3

Legenda: NAFLD, steatosi epatica non alcolica; NASH, steatoepatite non alcolica; BMI, indice di massa corporea; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; ALT, alanina transaminasi; AST aspartato transaminasi; ULN, limite superiore di normalità; ns, non statisticamente significativo; cART, terapia antiretrovirale di combinazione; NRTIs, Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa; WC, circonferenza vita; HDL, colesterolo-HDL; TRG, trigliceridi; GGT, gammaglutamiltransferasi; HOMA-IR, modello omeostatico per la determinazione della resistenza insulinica; PNPLA3, patatin-like phospholipase domain-containing protein 3.

sferasi (ALT) risultavano significativamente associate con la presenza di NAFLD.

Gli studi basati sulla TAC hanno escluso i pazienti con abuso alcolico, riportando una prevalenza di

NAFLD tra il 13% ed il 37% (20, 21). L'unico fattore di rischio in comune per tali studi è rappresentato dall'esposizione alla classe degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) ed in modo

speciale a stavudina, didanosina e zalcitabina (20, 21).

Utilizzando la MRS, la prevalenza di steatosi epatica è stata riportata tra il 28,7% ed il 58,6% (22-25, 39). Due studi hanno escluso pazienti con abuso alcolico mostrando una prevalenza di NAFLD del 28,7% e del 42,0% (22, 23). I fattori di rischio riscontrati erano rappresentati dalla resistenza insulinica (misurata con HOMA-IR) (22-25, 39) e dall'adiposità viscerale (22, 24, 25).

Per quanto riguarda la terapia antiretrovirale, un solo studio, al momento, ha studiato l'effetto di uno switch di terapia antiretrovirale che avesse come obiettivo il miglioramento della NAFLD: tale studio ha dimostrato una significativa riduzione del grado di NAFLD misurato con CAP modificando la terapia da efavirenz a raltegravir (40).

Gli studi longitudinali sulla progressione della NAFLD ad oggi disponibili non hanno mostrato risultati univoci. Pembroke *et al.* (38) hanno dimostrato una progressione significativamente maggiore della steatosi (41,8%, con una mediana di follow-up di 15,4 mesi) nei pazienti con monoinfezione da HIV confrontati con pazienti con coinfezione HIV-HCV, mentre Macias *et al.* (19) non hanno dimostrato una progressione significativa di steatosi in una coorte di pazienti con monoinfezione da HIV osservata prospetticamente per una media di 12 mesi. Entrambi gli studi hanno utilizzato CAP per la diagnosi di steatosi.

Discussione

La prevalenza di NAFLD e NASH varia sensibilmente negli studi valutati in questa revisione della letteratura in base alla selezione dei pazienti e alle metodiche diagnostiche utilizzate.

L'alto BMI, la resistenza insulinica e la dislipidemia sono emersi come fattori di rischio noti per NAFLD e NASH nella popolazione generale (27).

Gli studi eseguiti su biopsie presentano un bias di selezione per aver arruolato solo pazienti che avevano transaminasi elevate, per cui di conseguenza riportano una maggiore prevalenza di NAFLD e NASH in tali casistiche. Una recente metanalisi (41) ha individuato una stima media di prevalenza di NASH del 41,7% negli studi che hanno utilizzato la biopsia per la diagnosi con un coefficiente di eterogeneità significativo. Infatti, tali studi differivano almeno per due variabili estremamente influenti

come la definizione di abuso alcolico (vedi Tabella 1), la presenza di diabete e BMI elevato.

Lo studio di Ingiliz *et al.* (10), molto ben disegnato e condotto, riscontrava una prevalenza istologica di NASH del 56% in una casistica di soggetti HIV+ con alterazioni di transaminasi e BMI mediano nella norma [23] (intervallo interquartile tra 22 e 24).

La recente metanalisi di Maurice JB *et al.* (41), che ha considerato tutti gli studi che hanno utilizzato qualsiasi metodica non invasiva, ha stabilito una prevalenza media di NAFLD nei soggetti HIV+ del 35,3%, con un'ampia eterogeneità tra le diverse casistiche. Tali differenze sono giustificate dall'uso di metodiche con sensibilità e/o specificità diverse e da criteri di selezione dei pazienti molto variabili.

La casistica di Vuille-Lessard *et al.* (37), per esempio, includeva il 20% di pazienti obesi e aveva rilevato una prevalenza di NAFLD del 48% usando il CAP mentre Guaraldi *et al.* (20) avevano incluso solo il 4% dei pazienti obesi riportando una prevalenza del 36,9% utilizzando la TAC. Tale discrepanza potrebbe essere giustificata dal recente alert di ridotta specificità del CAP nei pazienti con BMI >30 (34, 35).

Una particolare attenzione andrebbe data agli studi condotti che utilizzano MRS, in quanto rappresenterebbe la nuova metodica non invasiva di elezione per valutare la NAFLD. Considerando solo gli studi che hanno escluso pazienti con abuso alcolico, Hadigan *et al.* (22) e Lui *et al.* (23) hanno trovato prevalenze che sono risultate rispettivamente del 42% e del 28,7%. Una tale discrepanza può essere ascritta al fatto che le popolazioni analizzate mostrano una differenza significativa in termini di razza, durata dell'infezione da HIV ed esposizione a vecchi regimi di terapia antiretrovirale contenenti spesso stavudina, didanosina e zalcitabina, considerando che gli studi sono stati condotti a 10 anni di distanza l'uno dall'altro (2006 vs 2016).

Una questione importante da definire è se la NAFLD e la NASH siano o meno più comuni nei pazienti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale, per cui diventa essenziale focalizzare l'attenzione sugli studi dotati di un gruppo di controllo.

Nel caso degli studi che hanno utilizzato il criterio istologico per la definizione diagnostica, Lemoine *et al.* (7) avevano riscontrato un'alta prevalenza di NAFLD e NASH in 9 pazienti con infezione da HIV con documentata resistenza insulinica e lipodistrofia paragonati a un gruppo di controllo di 10 pazienti HIV- negativi (vedi Tabella 1) mentre Mohamed

et al.(8) avevano mostrato una prevalenza simile di NAFLD e NASH in un gruppo di 26 pazienti con infezione da HIV vs 25 volontari sani.

Vodkin *et al.* (26) avevano studiato 33 pazienti con NAFLD primitiva, ben appaiati con 33 pazienti con NAFLD secondaria ad HIV, e avevano dimostrato una percentuale significativamente maggiore di NASH nei pazienti con infezione da HIV, .

Sempre tra gli studi controllati, Price *et al.* (21), utilizzando la TAC come metodica diagnostica di definizione, avevano rilevato una prevalenza minore di NAFLD in un gruppo di 242 PLHIV comparati con 162 controlli, ma nella casistica erano presenti differenze significative per quanto riguarda etnia, età e BMI, con valori più alti di tali variabili nella popolazione HIV negativa.

Anche Kardashian *et al.* (25) ed un ulteriore studio di Price *et al.* (24), che hanno utilizzato la MRS, hanno confermato una minor prevalenza di NAFLD nella popolazione con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale. Purtroppo, anche in questi casi le casistiche non erano ben appaiate, con differenze significative per quanto riguarda la percentuale di soggetti con consumo di alcol elevato, BMI e circonferenza vita: questo potrebbe costituire un bias di selezione.

Tali dati, infatti, non sono poi stati confermati in altri studi che hanno utilizzato la MRS, come nel lavoro di Lui *et al.* che non riscontrava differenze nella prevalenza di NAFLD tra pazienti con infezione da HIV e gruppo di controllo, ma maggior prevalenza di fibrosi misurata con fibroscan nella popolazione HIV. Anche in tal caso, comunque, va sottolineato che le due casistiche differivano per prevalenza di diabete e dislipidemia, sebbene fossero ben appaiate per BMI e consumo di alcol.

In conclusione, non è al momento chiaro se la

prevalenza di NAFLD nella popolazione HIV possa essere uguale o superiore rispetto alla popolazione generale. D'altro canto emerge un'evidenza di grado moderato che la NASH in HIV possa essere maggiormente prevalente.

Multipli meccanismi possono essere invocati per giustificare il maggior grado di fibrosi in HIV.

La traslocazione microbica può rappresentare uno stimolo per lo sviluppo di NASH, promuovendo l'infiammazione e incrementando la permeabilità della barriera intestinale a prodotti batterici ed endotossine, che hanno come primo organo bersaglio il fegato (42, 43).

Lo stesso virus HIV può rappresentare una causa diretta di steatosi, come dimostrato in letteratura (7, 44, 45), e anche la terapia antiretrovirale può avere un ruolo. L'esposizione a NRTI (9, 20) e la durata dell'infezione da HIV (13, 38) sono stati enunciati come fattori di rischio significativi per lo sviluppo di NAFLD. Resta da valutare il possibile ruolo degli inibitori dell'integrasi rispetto ad altre classi di farmaci per quanto riguarda la reversibilità della NAFLD (40).

La sindrome metabolica e la dislipidemia sono ampiamente rappresentate nella popolazione HIV (46) e costituiscono dei fattori di rischio ben noti per lo sviluppo della NAFLD.

Abbiamo bisogno di studi di maggiore qualità, che escludano i pazienti con eccessivo consumo di alcool e che comprendano un gruppo di controllo senza infezione da HIV, per determinare la reale prevalenza di NAFLD e NASH nella popolazione HIV. Un approccio che consideri l'utilizzo di metodiche diagnostiche combinate potrebbe essere di valido aiuto nel minimizzare le variabilità legate alle procedure diagnostiche. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.* Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-5.
2. Bzowej NH. *Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation.* Curr Opin Organ Transplant 2018. doi: 10.1097/MOT.0000000000000502. [Epub ahead of print]
3. Onyekwere CA, Ogbera AO, Balogun BO. *Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community.* Ann Hepatol 2011;10:119-24.
4. Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF, Hong Kong Liver Health Census Study G. *High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census.* Liver Int 2015;35:542-9.
5. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. *Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World.* Clin Liver Dis 2016;20:205-14.

6. Kalia HS, Gaglio PJ. *The Prevalence and Pathobiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients of Different Races or Ethnicities*. Clin Liver Dis 2016;20:215-24.
7. Lemoine M, Barbu V, Girard PM, et al. *Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR γ is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients*. Aids 2006;20:387-95.
8. Mohammed SS, Aghdassi E, Salit IE, et al. *HIV-positive patients with nonalcoholic fatty liver disease have a lower body mass index and are more physically active than HIV-negative patients*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2007;45:432-8.
9. Akhtar MA, Mathieson K, Arey B, et al. *Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20:1194-204.
10. Ingiliz P, Valantin MA, Duvivier C, et al. *Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy*. Hepatology 2009;49:436-42.
11. Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. *Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse*. J Clin Gastroenterol 2013;47:182-7.
12. Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, et al. *Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults With Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy*. Clin Infect Dis 2015;60:1569-78.
13. Li Vecchi V, Soresi M, Giannitrapani L, et al. *Prospective evaluation of hepatic steatosis in HIV-infected patients with or without hepatitis C virus co-infection*. Int J Infect Dis 2012;16:e397-402.
14. Lombardi R, Sambatakou H, Mariolis I, Cokkinos D, Papatheodoridis GV, Tsochatzis EA. *Prevalence and predictors of liver steatosis and fibrosis in unselected patients with HIV mono-infection*. Dig Liver Dis 2016;48:1471-7.
15. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. *Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection*. PLoS One 2014;9:e87596.
16. Guaraldi G, Lonardo A, Ballestri S, et al. *Human immunodeficiency virus is the major determinant of steatosis and hepatitis C virus of insulin resistance in virus-associated fatty liver disease*. Arch Med Res 2011;42:690-7.
17. Sulyok M, Makara M, Rupnik Z, et al. *Hepatic steatosis in individuals living with HIV measured by controlled attenuation parameter: a cross-sectional study*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:679-85.
18. Macias J, Gonzalez J, Tural C, et al. *Prevalence and factors associated with liver steatosis as measured by transient elastography with controlled attenuation parameter in HIV-infected patients*. AIDS 2014;28:1279-87.
19. Macias J, Real LM, Rivero-Juarez A, et al. *Changes in liver steatosis evaluated by transient elastography with the controlled attenuation parameter in HIV-infected patients*. HIV Med 2016;17:766-73.
20. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors*. Clin Infect Dis 2008;47:250-7.
21. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, et al. *Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study*. Am J Gastroenterol 2014;109:695-704.
22. Hadigan C, Liebau J, Andersen R, Holalkere N-S, Sahani DV. *Magnetic resonance spectroscopy of hepatic lipid content and associated risk factors in HIV infection*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2007;46:312-7.
23. Lui G, Wong VW, Wong GL, et al. *Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients*. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:411-21.
24. Price JC, Ma Y, Scherzer R, et al. *Human immunodeficiency virus-infected and uninfected adults with non-genotype 3 hepatitis C virus have less hepatic steatosis than adults with neither infection*. Hepatology 2017;65:853-63.
25. Kardashian A, Ma Y, Scherzer R, et al. *Sex differences in the association of HIV infection with hepatic steatosis*. AIDS 2017;31:365-73.
26. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. *Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study*. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:368-78.
27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology*. Gastroenterology 2012;142:1592-1609.
28. Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med 2002;346:1221-31.
29. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, Oren R. *Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis*. AJR Am J Roentgenol 2009;192:909-14.
30. Borges VF, Diniz AL, Cotrim HP, Rocha HL, Andrade NB. *Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis*. J Clin Ultrasound 2013;41:18-25.
31. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, Suh DJ, et al. *Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations*. J Hepatol 2010;52:579-85.
32. Van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, et al. *Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy*. Radiology 2010;256:159-68.
33. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. *Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease*

from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-35.

34. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. *Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis*. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.
35. Price JC, Dodge JL, Ma Y, et al. *Controlled attenuation parameter and magnetic resonance spectroscopy-measured liver steatosis are discordant in obese HIV-infected adults*. *AIDS* 2017;31:2119-25.
36. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:464-73.
37. Vuille-Lessard E, Lebouche B, Lennox L, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameter in unselected HIV monoinfected patients*. *AIDS* 2016;30:2635-43.
38. Pembroke T, Deschenes M, Lebouche B, Benmassaoud A, Sewitch M, Ghali P, Wong P, et al. *Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis*. *J Hepatol* 2017;67:801-8.
39. Moreno-Torres A, Domingo P, Pujol J, Blanco-Vaca F, Arroyo JA, Sambeat MA. *Liver triglyceride content in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy studied with ¹H-MR spectroscopy*. *Antiviral therapy* 2007;12:195.
40. Macias J, Mancebo M, Merino D, et al. *Changes in Liver Steatosis After Switching From Efavirenz to Raltegravir Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Clin Infect Dis* 2017;65:1012-9.
41. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. *Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection*. *AIDS* 2017;31:1621-32.
42. Zilberman-Schapira G, Zmora N, Itav S, Bashiardes S, Elinav H, Elinav E. *The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection*. *BMC Med* 2016;14:83.
43. Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, Fontenot AP, Campbell TB, Palmer BE. *HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy*. *Gut Microbes* 2014;5:562-70.
44. Cao YZ, Dieterich D, Thomas PA, Huang YX, Mirabile M, Ho DD. *Identification and quantitation of HIV-1 in the liver of patients with AIDS*. *AIDS* 1992;6:65-70.
45. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, Chen P, et al. *Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis*. *Hepatology* 2010;52:612-22.
46. Lake JE, Currier JS. *Metabolic disease in HIV infection*. *Lancet Infect Dis* 2013;13:964-75.