



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Plenarios AGA

Avances en ciencias básicas de importancia para el clínico

Francisco Javier Bosques Padilla, Celina Rodríguez Leal

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de Enfermedades Digestivas (CREED) y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Monterrey, N.L., México. fbosques58@hotmail.com

A continuación se revisan los conceptos de la ciencia básica que tendrán repercusión en la práctica clínica en el futuro inmediato, una encomienda compleja toda vez que la cantidad de información mostrada en la DDW o publicada en las revistas más importantes de la especialidad, como *Gastroenterology*, *Hepatology* o *Journal of Hepatology*, es abrumadora y de excelente calidad. No obstante, buena parte de esta información no tendrá efecto en la atención de los pacientes, al menos en el mediano o corto plazo. Para esta exposición se han revisado los artículos en extenso presentados en los últimos 12 meses acerca de varios temas, entre ellos hígado graso, hepatocarcinoma, cirrosis y sus complicaciones, enfermedad inflamatoria intestinal en sus aspectos diagnósticos y terapéuticos, tratamiento de la colitis pseudomembranosa difícil, así como la enfermedad diverticular. Debe advertirse que esta selección no está exenta de cierto sesgo, casi siempre personal; aun así, es indudable que cada vez se comprenden mejor estos padecimientos comunes y que la atención de los pacientes será mucho mejor en el futuro próximo.

Función de la fructosa en la patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica y el síndrome metabólico.

La esteatohepatitis no alcohólica (ENA) es la causa más frecuente de enfermedad hepática en el mundo y se relaciona de forma estrecha con el síndrome metabólico. En varios estudios se ha vinculado la prevalencia de estas enfermedades

con el consumo aumentado de fructosa observado en la dieta occidental.^{1,2} Se ha postulado que la esteatohepatitis no alcohólica se caracteriza por dos fases: en la primera se identifica una acumulación de lípidos intrahepática (esteatosis hepática) y en la segunda la progresión a la inflamación lleva a la esteatohepatitis. En la primera, el metabolismo hepático de la fructosa promueve la lipogénesis de *novo*, con inhibición de la oxidación beta a nivel mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga, formación de triglicéridos y la esteatosis, además de la resistencia a la insulina en el músculo estriado y el hígado y la subsecuente hiperglucemia. La segunda es consecutiva a la inestabilidad molecular de la fructosilación, en la cual la fructosa promueve la fructosilación de la proteína y la formación de especies reactivas de oxígeno que requieren la inactivación por los antioxidantes hepáticos. Muchos de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica también tienen deficiencias de micronutrientes y, dado que carecen de la capacidad antioxidante necesaria para prevenir la síntesis de las especies reactivas de oxígeno, el resultado es la inflamación y la necrosis. Esta hipótesis se ha mostrado en resultados obtenidos de seres humanos que validan la información expuesta.² La ingestión de carbohidratos refinados como la fructosa puede propiciar una sobreproliferación bacteriana en el intestino delgado, con un aumento de la permeabilidad intestinal que contribuye al desarrollo de la ENA. Los autores señalan también que existe tal vez una elevación del inhibidor del activador del

plasminógeno 1 (PAI-1), que se relaciona con varias causas de daño hepático (alcohol, endotoxina, ENA). Éste fue un estudio observacional de pacientes con ENA y controles sanos a los que se les determinó el nivel de endotoxina plasmática y PAI-1 y su expresión hepática mediante los niveles del RNAm del receptor TLR 4. Estos investigadores observaron que a pesar de que el consumo de energía, grasa, proteínas y carbohidratos fue semejante en los dos grupos de pacientes, los enfermos con ENA consumieron más fructuosa que los controles. Los niveles de endotoxina y PAI-1, así como la expresión del RNAm del PAI-1 y TLR4, fueron significativamente superiores en los pacientes con ENA; además, se encontró una correlación positiva de la concentración plasmática del PAI-1 y las de endotoxina plasmática (Spearman $r = 0.83$; $p < 0.005$) y los valores de expresión del RNAm del TLR4 hepático (Spearman $r = 0.54$; $p < 0.05$). Por último, observaron una correlación positiva de la expresión hepática del RNAm del PAI-1 con la ingestión dietaria de carbohidratos (Spearman $r = 0.67$; $p < 0.01$), glucosa (Spearman $r = 0.58$; $p < 0.01$), fructosa (Spearman $r = 0.58$; $p < 0.01$) y sacarosa (Spearman $r = 0.70$; $p < 0.01$). En conclusión, los resultados observados apoyan la idea de que el consumo de fructuosa dietaria aumenta la translocación de endotoxinas bacterianas y el PAI-1 puede contribuir al desarrollo de ENA en los seres humanos.

■ Bloqueo de la angiotensina y prevención de la fibrosis hepática

La administración de agentes bloqueadores de la angiotensina puede prevenir la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hipertensión arterial e infección crónica concurrente con el virus de la hepatitis C (VHC), de acuerdo con el trabajo de Corey y colaboradores.³ La falla de los tratamientos disponibles para la hepatitis C y prevenir la progresión de la fibrosis hepática ha llevado a promover el estudio de tratamientos antifibróticos alternativos. Los autores de este trabajo del Hospital General de Massachusetts analizaron de manera retrospectiva el potencial antifibrótico de los agentes bloqueadores de la angiotensina, ya que los modelos experimentales en animales han mostrado que la angiotensina II activa a las células de Ito y el bloqueo selectivo del receptor de angiotensina logra atenuar la fibrosis. Para

este estudio se analizaron las biopsias hepáticas de los pacientes con hepatitis C crónica con fibrosis; con posterioridad se valoró a los sujetos con hipertensión arterial y el uso concomitante de antihipertensivos para determinar si la hipertensión o el uso de los antihipertensivos influían en la fase de fibrosis. Aunque los pacientes con hipertensión tienen más fibrosis hepática que los pacientes control, se reconoció una reducción de la magnitud de la fibrosis con el uso de agentes inhibidores de la angiotensina. Estos hallazgos demuestran que existe una posible relación entre la inhibición de la angiotensina y la atenuación de la fibrosis hepática en esta cohorte de pacientes. Esta misma idea la exploraron antes Rimola y colaboradores⁴ en un grupo de pacientes sometidos a un trasplante hepático por cirrosis secundaria a hepatitis C que tuvieron recurrencia y que recibieron este tipo de fármacos; en este protocolo se observó un efecto benéfico en la magnitud y velocidad de progresión de la fibrosis hepática en un seguimiento a 10 años. Tal observación lleva a considerar esta alternativa de atención en los individuos que necesitan tratamiento de la hipertensión arterial y abre la posibilidad para desarrollar terapéuticas específicas para este receptor en las células de Ito.

■ Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante el patrón de proteosomas

La expresión de la relación de unidades catalíticas del proteosoma en el tejido intestinal puede emplearse como prueba diagnóstica para diferenciar a los pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) de aquéllos con enfermedad de Crohn. En la actualidad no existe un marcador serológico que pueda distinguir de manera confiable entre estas afectaciones. Estudios previos sugieren que la base celular y molecular de la reacción inflamatoria difiere en ambas entidades, algo atribuible a la composición y función de los proteosomas. Visekruna y colaboradores⁵ analizaron la composición de las unidades de los proteosomas, para lo cual emplearon un inhibidor químicamente sintetizado que permite la detección de cuatro subunidades catalíticas en un proceso. Se obtuvieron biopsias de intestino e hígado de individuos sanos ($n = 18$) y se compararon con 13 pacientes con colitis ulcerativa y 19 sujetos con enfermedad de Crohn, además de

tejido murino. Se determinó la proporción de las subunidades $\beta 1$, $\beta 1i$, $\beta 2$, $\beta 2i$ en varios tejidos. La proporción entre las subunidades inmunológicas y constitutivas fue mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn, respecto del grupo control o los individuos con colitis ulcerativa. La inflamación en la enfermedad de Crohn induce una elevación sustancial de las subunidades $\beta 1i$ y $\beta 2i$ en colon e íleon terminal, no observada en las personas con colitis ulcerativa. Los autores concluyeron que estas diferencias en los proteosomas pueden tener utilidad diagnóstica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

■ Tratamiento con simvastatina de la hipertensión portal en la cirrosis

La simvastatina puede ser una terapéutica efectiva de acuerdo con un estudio de Abraldes y colaboradores;⁶ este protocolo demostró que el fármaco disminuye la hipertensión portal y mejora la perfusión hepática en personas con cirrosis. El tratamiento actual de la hipertensión portal se basa en el uso de bloqueadores β con o sin nitratos orgánicos. Sin embargo, estos agentes sólo son efectivos en menos del 50% de los pacientes, además que una proporción considerable de los sujetos con cirrosis no toleran los bloqueadores β . Las limitaciones de este tratamiento han favorecido la búsqueda de otras alternativas para el tratamiento de la hipertensión portal. En la cirrosis, esta última se desarrolla por el aumento de la resistencia del flujo portal en el hígado. Cerca de 30% se debe al tono vascular hepático incrementado, secundario a la liberación ineficiente de óxido nítrico en la circulación intrahepática. Estudios previos en animales y seres humanos con cirrosis revelan que el uso de la simvastatina en periodos cortos incrementa la liberación del óxido nítrico en la circulación intrahepática y por tanto disminuye la resistencia intrahepática y la presión portal.⁷ Éste fue un estudio doble ciego y aleatorizado realizado en tres hospitales españoles que incluyó a 59 pacientes con cirrosis e hipertensión portal grave (gradiente de presión venosa hepática mayor de 12 mmHg). Se eligió a individuos de manera aleatoria para administrarles simvastatina (20 mg al día por los primeros 14 días y 40 mg posteriormente) o placebo por un mes. La asignación del tratamiento se estratificó según fuera que el paciente recibiera o no bloqueadores β . El objetivo final era el

cambio de la presión portal. El gradiente de presión venosa hepática se determinó antes y después del tratamiento al medir la cuña y las presiones venosas libres. Se encontró que la simvastatina reducía en grado significativo la hipertensión portal en un 8.3%, tanto en pacientes sometidos a monoterapia con simvastatina como en personas con simvastatina y bloqueadores β , lo que sugiere un efecto aditivo de la simvastatina. Los parámetros en las pruebas de función hepática cuantitativa mejoraron de manera considerable con la administración de la simvastatina. Por lo tanto, Abraldes y colaboradores determinaron el beneficio de su uso a corto plazo y señalaron que se necesitan más estudios para validarlo a largo plazo y corroborar su función en la aparición de complicaciones de la hipertensión portal, efecto en la sobrevida e indicación en el tratamiento de la hipertensión portal.

■ Función potencial de la apendicectomía en la colitis ulcerativa crónica inespecífica

La apendicectomía puede tener un papel terapéutico en la colitis ulcerativa, de acuerdo con un estudio que publicaron Bolin y colaboradores.⁸ Existen datos inconsistentes respecto de la modulación del curso de la enfermedad por la apendicectomía en pacientes con colitis ulcerativa.^{9,10} Bolin y su grupo del Hospital del Príncipe de Gales en Sídney practicaron apendicectomía en 30 pacientes con colitis ulcerativa y demostraron la influencia de la operación en la actividad de la enfermedad. En este estudio se observó que 90% de los pacientes obtuvo una mejoría en la actividad de la enfermedad después de la intervención; un 10% persistió con síntomas. A su vez, 40% de los individuos logró la remisión completa de los síntomas a los 12 meses e incluso se suspendió el tratamiento farmacológico. Bolin confirmó que estos pacientes permanecieron asintomáticos hasta la fecha. El tiempo requerido para la resolución completa de los síntomas después de la operación fue de uno a 12, meses con un promedio de tres meses. Estos resultados subrayan la importancia del apéndice cecal como un sitio de activación de las células que participan en el desarrollo de la colitis ulcerativa al activar a los linfocitos T autorreactivos; además, se presupone que es el sitio de origen de la activación de los linfocitos B, lo que explicaría la menor frecuencia de episodios de recaída, así como de gravedad de la enfermedad.

■ Variaciones genéticas relacionadas con la depuración espontánea del virus de la hepatitis C

Un polimorfismo del nucleótido aislado de 3 kb localizado en el gen IL28B se vincula con la depuración espontánea del VHC en una población no seleccionada, según Thomas y colaboradores.¹¹ Este polimorfismo tiene un sólido nexo con una respuesta virológica sostenida posterior al tratamiento para el VHC. Los autores establecieron el genotipo de 1008 individuos de seis cohortes independientes con infección por VHC, de los cuales 620 tenían infección persistente y 338 depuración espontánea del virus. En este estudio se subraya que el genotipo CC en este locus se vincula con la resolución de la infección por VHC en pacientes de origen europeo y africano. Los sujetos con el genotipo CC depuraron el virus en mayor proporción que los pacientes con los genotipos CT o TT combinados. El gen IL28B codifica a la interleucina 28B (también llamado interferón λ 3), uno de los tres interferones tipo III. Estas moléculas se activan en infecciones virales, tienen propiedades antivirales *in vitro* y se codifican en tres genes agrupados en el cromosoma 19q13. Por el momento, Thomas y colaboradores investigan la genética molecular de este locus para comprender la función y evolución de estos genes. En fecha reciente, otro grupo¹² ha replicado estos resultados y demostrado la relación del locus de IL28B con el control natural y la respuesta al tratamiento del VHC, lo cual señala la importancia de la inmunidad innata y del interferón λ en la patogenia de esta enfermedad.

■ Administración de cadherina 17 en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

Por lo general, el carcinoma hepatocelular (CHC) se diagnostica en las etapas tardías de la enfermedad, sin posibilidad de tratamiento curativo efectivo. Liu y colaboradores¹³ de la Universidad de Hong Kong notificaron que la cadherina 17 (CDH-17), que codifica a una molécula de adhesión de la superficie celular, no se observa en pacientes con hígados sanos; es un oncogén en el CHC y representa un atractivo objetivo para el tratamiento de esta neoplasia maligna tan agresiva. Liu encontró que la sobreexpresión de la CDH-17 en células progenitoras hepáticas perpetuadas e implantadas en ratones desarrolló tumores subcutáneos. En un

análisis de 46 muestras de tejido tumoral y tejido hepático adyacente de sujetos con CHC sometidos a tratamiento curativo demostraron que la sobreexpresión de CDH-17 se vincula con estadios avanzados de la enfermedad e invasión venosa tumoral, además de que la mitad de los pacientes tiene amplificación genómica del gen CDH-17 en los tumores. Al realizar el bloqueo del gen CDH-17 se redujeron de manera considerable las propiedades tumorigénicas y metastásicas de las líneas celulares del CHC que tenían un fenotipo altamente maligno. Esto se confirmó *in vivo* cuando las células del CHC que expresan la CDH-17, que fueron transducidas con el shRNA CDH-17, se trasplantaron en ratones; el crecimiento tumoral fue mínimo en comparación con el trasplante de células del CHC no tratadas. Además, no se observaron metástasis pulmonares en el primer grupo. La expresión del shRNAmir CDH-17 *in vivo* también impidió el crecimiento de xenoinjertos tumorales. Los pacientes con CHC perdieron la expresión del gen supresor tumoral p53 en sus neoplasias. Liu demostró que al orientar TP53 mediante el uso de rAAV-TP53 en combinación con shRNAmir CDH-17 se redujo el tamaño de los tumores en los modelos con xenoinjertos. Estos anticuerpos tienen efectos antitumorales contra el CHC metastásico *in vitro* e *in vivo*, y se planea usarlos en pacientes con CHC con altos niveles de CDH-17 en un futuro.

■ Reducción de la recurrencia de la infección por *C. difficile* con anticuerpos monoclonales

La prevalencia de la infección por *Clostridium difficile* se ha incrementado en el ámbito mundial y por tanto se necesitan mejores medidas terapéuticas que las actuales. Algunos investigadores del Massachusetts Biologic Laboratories de la Universidad de Massachusetts¹⁴ investigaron la eficacia clínica del tratamiento para *C. difficile* mediante anticuerpos monoclonales contra las toxinas A y B. Este mismo grupo ha desarrollado esta idea a lo largo de varios años.¹⁵ En este estudio se incluyó a 200 pacientes con infección por *C. difficile* que recibían metronidazol o vancomicina vía oral. El estudio fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se asignaron a placebo o CDA1 combinado con CDb1 (dos anticuerpos monoclonales humanos contra las toxinas A y B de *C. difficile*, respectivamente). El objetivo primario fue reducir la recurrencia de la infección por *C. difficile* y los

objetivos secundarios fueron valorar la gravedad de la diarrea en el episodio inicial de la infección, estancia hospitalaria y falla a los antibióticos empleados, pero no se observó diferencia significativa en estas variables en los dos grupos. Se reconoció que la tasa de recurrencia de la infección por *C. difficile* fue significativamente menor en el grupo que recibió los anticuerpos monoclonales, en comparación con los que recibieron placebo, y se concluyó que se requieren más estudios para reducir la morbilidad y la carga asistencial de la infección por *C. difficile*.

■ Neuropatía entérica como base de la enfermedad diverticular

La patogenia de la enfermedad diverticular es multifactorial y se comprende en escasa medida, aunque la dieta baja en fibra, la debilidad del tejido conectivo y la edad avanzada son factores predisponentes. Sin embargo, este paradigma podría cambiarse con los siguientes conceptos. Wedel y colaboradores¹⁶ propusieron que la formación de una hernia de la mucosa característica de la enfermedad diverticular puede ser consecuencia de una alteración en la motilidad intestinal subyacente relacionada con diferentes anormalidades en el sistema nervioso entérico. Estudios previos habían propuesto una disminución de las células intersticiales de Cajal y las células gliales en muestras de pacientes con enfermedad diverticular y en las que las células del plexo mientérico parecían normales, lo que explicaría algunas de las alteraciones motoras informadas en estos pacientes.¹⁷ Wedel refirió que el sistema nervioso entérico es un regulador clave de la motilidad intestinal y realizó un estudio en el que valoró el plexo nervioso mientérico para comprobar si los ganglios entéricos mostraban anormalidades anatomopatológicas. Se analizaron morfológicamente muestras de colon de 27 pacientes con enfermedad diverticular y de 27 pacientes controles. El abordaje utilizó guías rigurosas para el reporte de afecciones neuromusculares gastrointestinales publicadas por el Grupo de Trabajo Internacional en el año 2009. Los tejidos de los pacientes con enfermedad diverticular demostraron un déficit en las capas de plexos submucosos y mientéricos consistente con hipoganglionosis oligoneuronal. La mitad de los pacientes mostró una gliosis entérica de los ganglios mientéricos. Estos rasgos no se han observado de manera consistente

en estudios morfométricos previos de tejidos afectados por enfermedad diverticular, en parte porque no se emplearon metodologías estandarizadas o una normatividad en los datos. Con este estudio, los investigadores sugieren que la disminución de las neuronas entéricas podría alterar la función intestinal motora como resultado de una neurotransmisión entérica comprometida. Sin embargo, no existe información suficiente para responder si la neuropatía entérica es la causa principal de la enfermedad diverticular o se desarrolla de manera secundaria (como en los trastornos del tejido conectivo y muscular, lesiones inflamatorias o la presión intraluminal incrementada). Por lo tanto, se plantea estudiar la expresión de factores neurotróficos en el mantenimiento del sistema nervioso entérico. La disminución de estos factores puede resultar en una pérdida parcial o completa de las neuronas entéricas, por lo que se sugiere su estudio a fondo para determinar posibles opciones terapéuticas alternativas a las actuales.

■ Tratamiento antifibrótico en pacientes cirróticos con ghrelina

La ghrelina es una hormona intestinal de 28 aminoácidos que se descubrió como un secretagogo de la hormona del crecimiento. En la actualidad se reconoce su función pleiotrópica y sus efectos antifibróticos en el hígado y podría considerarse como una terapéutica antifibrótica, según lo observado por Moreno y colaboradores en España,¹⁸ al investigar el efecto de la ghrelina recombinante en modelos animales de lesión hepática aguda y crónica. La ghrelina ha demostrado reducir el daño hepático, la reacción fibrogénica y la acumulación de miofibroblastos en modelos murinos y atenúa la expresión del gen hepático alterado en el daño hepático crónico. Además, se ha observado que reduce el estrés oxidativo y la inflamación, además de proveer protección contra el daño hepático agudo. En los ratones con hepatopatía crónica, la deficiencia de ghrelina exacerba la fibrosis y el daño hepático. En los estudios realizados en células de Ito humanas, la ghrelina redujo su capacidad fibrogénica. Además, la expresión del gen regulador de la ghrelina y los niveles de ghrelina sérica se relacionan con la expresión del gen fibrogénico. Por último, los polimorfismos en el gen regulador de la ghrelina modulan la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis por

VHC. El grupo de Moreno concluyó que la ghrelina ejerce un efecto antifibrótico y protector hepático. Se requieren más estudios para evaluar la seguridad y eficacia de la ghrelina y los agonistas de ésta en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Referencias

1. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251-64.
2. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008;138:1452-5.
3. Corey KE, Shah N, Misdrabi J, et al. The effect of angiotensin blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:748-53.
4. Rimola A, Londoño MC, Guevara G, et al. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004;78:686-91.
5. Visekruna A, et al. Comparative expression analysis and characterization of 20S proteasomes in human intestinal tissues: the proteasome pattern as a diagnostic tool for IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:526-533.
6. Abalde JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651-8.
7. Oberti F, Pilette C, Rifflet H, et al. Effects of simvastatin, pentoxifylline and spironolactone on hepatic fibrosis and portal hypertension in rats with bile duct ligation. *J Hepatol* 1997;26:1363-71.
8. Bolin TD, Wong S, Crouch R, et al. Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2476-82.
9. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugier L, et al. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
10. Hallas J, Gaist D, Vach W, et al. Appendicectomy has no beneficial effect on admission rates in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:351-4.
11. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
12. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338-45.
13. Liu LX, Lee NP, Chan VW, et al. Targeting cadherin-17 inactivates Wnt signaling and inhibits tumor growth in liver carcinoma. *Hepatology* 2009;50:1453-63.
14. Lowy A, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxin. *N Engl J Med* 2010;362:197-205.
15. Babcock GJ, Broering TJ, Hernandez HJ, et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent Clostridium difficile-induced mortality in hamsters. *Infect Immun* 2006;74:6339-47.
16. Wedel T, Büsing V, Heinrichs G, et al. Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:407-14.
17. Bassotti G, Battaglia E, Bellone G, et al. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol* 2005;58:973-7.
18. Moreno M, Chaves JF, Sancho-Bru P, et al. Ghrelin attenuates hepatocellular injury and liver fibrogenesis in rodents and influences fibrosis progression in humans. *Hepatology* 2010;51:974-85.