CIFRAS SÉRICAS DE ALANINO AMINOTRANSFERASA Y SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

M.C. Fernández Marín[1], L. Casáis Juanena[2], M.T. Rueda Zafra[1], N. Feu Collado[1,3], B. Jurado Gámez[1, 3].

[1]Unidad de Gestión Clínica de Neumología y [2]Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. [3]Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, Córdoba.

Premio Dr. Antona 2013, a la mejor Tesis Doctoral

Resumen

Objetivo: comparar en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) los valores séricos de alanino-aminotransferasa (ALT) respecto a un grupo sin SAHS.

Pacientes y métodos: se estudiaron 69 sujetos remitidos a la unidad del sueño, a los que se les realizó una polisomnografía. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad crónica, excesiva ingesta de alcohol o medicación hepatotóxica. Los valores séricos de ALT de los pacientes diagnosticados de SAHS (índice de apneas-hipopneas, IAH ≥ 5) se compararon con los de un grupo sin SAHS (IAH < 5).

Resultados: se incluyeron 46 pacientes con SAHS (IAH = 49 ± 32,1) y 23 sujetos sin SAHS (IAH = 3 ± 0,9). No se observaron diferencias significativas en edad, género e índice de masa corporal. Los pacientes mostraron un incremento significativo de los valores séricos de ALT respecto al grupo control. En los enfermos con SAHS no se observó correlación entre las cifras de ALT y los parámetros relacionados con la $SapO_2$ nocturna. Al contrario, el valor de la 8-hidroxiguanosina mostró correlación significativa con la ALT (rho = 0,494; P = 0,001) y, en el modelo de regresión lineal multivariante, fue la única variable que se asoció independientemente a las cifras de ALT (p = 0,012).

Conclusiones: en pacientes diagnosticados de SAHS, el valor sérico de ALT se encuentra significativamente elevado respecto el grupo control. En nuestro estudio, la hipoxemia intermitente no explica la variabilidad de la ALT, mientras que la 8-hidroxiguanosina puede jugar un papel importante en la elevación de la ALT.

Palabras clave: síndrome de apneas-hipopneas del sueño, alanino aminotrasferasas, daño hepático, estrés oxidativo, 8-hidroxiguanosina.

SERUM LEVELS OF ALANINE AMINOTRANSFERASE AND SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME

Abstract

Objective: to compare alanine aminotransferase (ALT) serum levels in patients with sleep apnea–hypopnea syndrome (SAHS) respect patients without SAHS.

Patients and methods: We studied 69 patients referred to our Sleep Unit. Sleep was studied using overnight polysomnography. Patients with hepatotoxic medication, chronic diseases or excessive alcohol consumption were excluded. Serum ALT levels in patients with SAHS, apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5, were compared with ALT levels from subjects without SAHS (AHI < 5).

Results: we included 46 patients with SAHS (AHI 49 ± 32.1) and 23 subjects without SAHS (AHI 3 ± 0.9). No significative differences in age, gender and body mass index were observed. Serum ALT levels increased significantly in SAHS patients respect control group. There were not correlation between ALT levels and nocturnal SpO_2 parameters. Nevertheless, 8-hydroxyguanosine values showed significative correlation with ALT levels (rho = 0.494; P = 0.001). In multivariate lineal regression, the 8-hydroxyguanosine was the only parameter that independently associated to ALT values (p = 0.012).

Conclusions: in patients with SAHS, serum ALT level is significantly increased respect control group. In our study, intermittent hypoxemia doesn´t explain the variability of ALT, while 8-hydroxyguanosine could play an important role at ALT elevation.

Key words: sleep apnea-hypopnea syndrome, alanine-aminotrasnferase, liver injury, oxidative stress, 8-hydroxyguanosine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se define como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios, secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño[1]. Se acompaña de episodios de hipoxia-reoxigenación que ocurren de forma repetida durante la noche y pueden favorecer

Recibido: 1 de agosto de 2013. Aceptado: 25 de mayo de 2014.

Bernabé Jurado Gámez
b.jurado.gamez@neumosur.net

el desarrollo de disfunción endotelial y la presencia de eventos cardiovasculares [2, 3, 4].

En los últimos años aumenta el papel que pudiera desempeñar el SAHS en el desarrollo de un hígado graso no alcohólico. Se ha descrito que en pacientes diagnosticados de SAHS se incrementa la rapidez de progresión de un hígado graso no alcohólico a una esteatohepatitis no alcohólica[5].

Los eventos respiratorios durante el sueño se pueden asociar a resistencia insulínica y a dislipemia y éstos, a su vez, a la enfermedad de hígado graso no alcohólico[5].

Igualmente, la hipoxia nocturna presente en sujetos con SAHS se ha propuesto como uno de los factores desencadenantes para el desarrollo de enfermedad de hígado graso no alcohólico, ya que las sustancias oxido reductoras alteran las propiedades físico-químicas de la membrana celular, causando la degeneración celular, necrosis y posterior fibrosis hepática[6].

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es un importante problema de salud pública mundial. Engloba a un amplio espectro de daño hepático, que puede ir desde una simple esteatosis hasta una esteatohepatitis con evolución hacia fibrosis y posterior cirrosis. Se define como la acumulación de grasa en el hígado en más de un 5% de su peso en sujetos con un consumo de alcohol diario de menos de 10 gramos. Se diagnostica mediante ecografía y se confirma mediante biopsia hepática. Se considera la causa más común de elevación de las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas y se puede asociar a diabetes mellitus, dislipemia y obesidad[7].

El valor plasmático de alanino-aminotransferasa (ALT) es, actualmente, el biomarcador clínico y preclínico más sensible y específico de hepatotoxicidad[8], utilizándose como herramienta de cribado para la detección del daño hepático agudo[9]. El valor plasmático de ALT se emplea frecuentemente para monitorizar la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico aunque no es útil para valorar la gravedad.

En base a lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo se postula que, respecto a un grupo sin SAHS, en los pacientes con SAHS existe un incremento del daño hepático, determinado por una elevación de los niveles plasmáticos de ALT, y se valora el papel de la hipoxemia intermitente crónica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo y transversal compuesto por sujetos procedentes de la consulta monográfica de sueño del Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba.

Se incluyeron a pacientes pertenecientes a una cohorte[2]. Todos los sujetos tenían una edad comprendida entre 35 y 65 años, firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio y se les realizó una polisomnografía de noche completa. Fueron asignados al grupo con SAHS aquellos sujetos con roncopatía crónica y excesiva somnolencia diurna (escala de Epworth > 11) y un índice de apneas-hipopneas (IAH) ≥ 5. Al contrario, fueron asignados al grupo sin SAHS los sujetos que presentaron un IAH < 5 (grupo control).

Se excluyeron del estudio aquéllos con una saturación periférica de oxígeno (SpO_2) < 94% en reposo y en vigilia, fumadores activos, adictos a drogas, incluido un consumo de alcohol > 15 gr/día, medicación que pudiera influir en los valores de ALT sérico (amiodarona, estatinas, anticonceptivos orales, vitamina A, carbamazepina, etc), o si padecían enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca congestiva grado III-IV de la NYHA, cirrosis hepática, insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en situación de hipoxemia, alteración en la función tiroidea, artritis reumatoide u otra enfermedad inflamatoria crónica o grave.

Todos los participantes aceptaron su inclusión en el estudio, firmando el protocolo aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital.

Metodología: a todos los sujetos del estudio se les realizó historia clínica y exploración física, haciendo especial énfasis en hábitos de sueño y signos y síntomas dirigidos a la detección de posibles trastornos del sueño. La somnolencia diurna se determinó mediante valoración clínica y a través de la escala de Epworth, validada al castellano. La SpO_2 fue medida (tras 15 minutos en reposo) con un pulsioxímetro (Pulsox 300i, Konica Minolta Sensing, Shanghai, China) mientras el paciente permanecía tumbado y respirando aire ambiente.

a) Polisomnografía: se realizó con un polisomnógrafo SomnoScreen™, (SomnoMedics, Randersacker, Germany). La prueba comenzó a las 12 p.m y finalizó a las 7:30 a.m. Se monitorizaron dos canales de electroencefalografía (C4/A1 y C3/A2), electrooculografía, electromiograma submentoniano y tibial anterior y el flujo aéreo oronasal (termistor y sonda de presión). También se registraron el esfuerzo torácico y abdominal, el ronquido, electrocardiograma (derivación V2) y

la SpO_2 mediante la pulsioximetría digital. El registro se analizó cumpliendo las recomendaciones aceptadas[10]. La apnea se definió como la ausencia o una disminución del flujo aéreo > 90% y ≥10 segundos de duración y la hipopnea como un descenso discernible (> 30 y < 90%) en la señal del flujo oronasal asociado a una disminución de la SpO_2 ≥ 3% y/o a un microdespertar. Las variables respiratorias analizadas fueron el IAH, determinado por la suma de apneas e hipopneas por hora de sueño, mínimo valor de la saturación de oxígeno durante el sueño, índice de desaturación de oxígeno, definido como el número de descensos en la SpO_2 ≥ 3% por hora de sueño (ID3) y el porcentaje de tiempo total de sueño con una SpO_2 < 90% (T90). Todos los registros fueron revisados por el mismo investigador. La polisomnografía se consideró válida para el diagnóstico si el tiempo total de sueño fue como mínimo de 180 minutos.

b) Determinación analítica: se realizó extracción de sangre a todos los pacientes tras la finalización de la polisomonografía. Se solicitó bioquímica general con determinación de ALT. No se consideraron los valores de la aspartato aminotransferasa al ser una transaminasa menos específica del daño hepático. Para determinar los parámetros de estrés oxidativo, se recogió sangre completa en tubos Vacutainer (BD Diagnostic Systems, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) siguiendo el protocolo de extracción estándar del hospital. La sangre se dejó coagular en frío durante 30 min, y luego se centrifugó a 1500 xg durante 10 min. El plasma resultante fue alicuotado y congelado a -80 ºC hasta su análisis. El daño oxidativo en ADN se midió con el test ELISA para 8-hidroxiguanosina, Bioxytech 8-OHdG-EIA Kit (Oxis International, SA.) en placas microtiter de 8x12 pocillos, siguiendo las especificaciones del fabricante. Los valores plasmáticos de malondialdehido (MDA) se determinaron a 586 nm por triplicado en cada sujeto, con el test Bioxytech LPO 586 (Oxis International, SA.), según las especificaciones del fabricante. La concentración de MDA (en μM) se calculó a partir de una recta de calibrado con concentraciones conocidas de MDA. Las medidas se hicieron en placas microtiter usando un DTX 880 Multimode Detector (Beckman-Coulter, Fullerton. CA).

Análisis estadístico: los datos se expresaron en mediana (rango intercuartílico) para variables continuas, frecuencias, número y porcentaje para variables categóricas. Las variables continuas se compararon en ambos grupos (SAHS y no SAHS) empleando la prueba de U de Mann-Whitney y la chi-cuadrado para variables cualitativas, considerando un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Para evaluar la correlación entre las variables de interés, se aplicó la prueba de rangos de Spearman y para analizar la relación entre la cifra de ALT y las variables predictoras, se efectuó un análisis de regresión lineal multivariante. Los datos se analizaron usando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para Windows 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Tras realizar la polisomnografía, 46 enfermos fueron diagnosticados de SAHS y se incluyeron en el estudio 23 sujetos sin SAHS sin observar diferencias significativas entre los dos grupos en relación a la edad ($p = 0,738$), género ($p = 0,575$), índice de masa corporal ($p = 0,06$) y SpO_2 en vigilia ($p = 0,438$).

En el grupo con SAHS, la polisomnografía registró una latencia ligeramente descendida, con una mediana de 9 minutos (6 - 11) y un claro predominio de estadios superficiales de sueño, mediana del 66% del tiempo total de sueño, un aumento de la vigilia intrasueño y menor porcentaje de sueño REM. Salvo el tiempo total de sueño, el resto de variables fueron estadísticamente distintas en ambos grupos ($p < 0,05$). Estos datos denotan una alteración de la calidad de sueño en los enfermos con SAHS. Como era esperable, en el grupo con SAHS se observó un IAH elevado, con una mediana de 46 eventos/hora, aunque el rango intercuartílico osciló entre 15 y 74, predominando las apneas sobre las hipopneas. En el análisis de la SpO_2 nocturna cabe destacar un aumento en el número de episodios de hipoxemia-reoxigenación, determinada por un ID3 = 49 desaturaciones significativas por hora de sueño (19 - 75) y una afectación significativa del intercambio gaseoso, manifestada por un T90 = 6% (1 - 29%). Igualmente, se encontraron diferencias en todos los parámetros relacionados con los eventos respiratorios y en el registro de la SpO_2 nocturna respecto al grupo sin SAHS.

En cuanto al índice de masa corporal (IMC), porcentaje de exfumadores, porcentaje de EPOC y de diabetes, las cifras fueron similares en ambos grupos ($p > 0,05$), salvo el grado de somnolencia diurna, que fue mayor en los pacientes con SAHS ($p = 0,003$). En la tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Al comparar los valores de los principales datos

analíticos de los pacientes asignados al grupo control y con SAHS, no se observaron diferencias significativas, excepto en los niveles de ALT (p = 0,004), como se ve en la tabla 2.

La tabla 3 expresa los datos que valoran la posible correlación entre la ALT y las variables respiratorias en los pacientes con SAHS, sin observar que la ALT mostrase correlación con las variables respiratorias, al contrario de lo que ocurrió con la 8-hidroxiguanosina (p = 0,001). Con la finalidad de valorar si la variabilidad de la ALT era explicada por las variables clínicas relevantes (edad, IMC, ID3, T90, $SapO_2$ mínima y 8-hidroxiguanosina), se construyó un modelo de regresión lineal multivariante. Se observó que el modelo explicaba el 16% de la variabilidad de la ALT (p = 0,028). Como se observa en la tabla 4, tras eliminar las variables que no aportaban significación al modelo, únicamente la 8-hidroxiguanosina se asoció independientemente a la cifra de ALT sérica.

Tabla 1: Características generales de los sujetos que componen el estudio. Valores expresados como mediana y rango intercuartílico (variables cuantitativas) o número y porcentaje (variables cualitativas).

Variables	Pacientes con SAHS	Pacientes sin SAHS	Valor p
Edad, años	47 (40-49)	48 (44-51)	0,738
Género masculino, n (%)	34 (73%)	15 (61%)	0,575
Índice de masa corporal, Kg/m^2	31 (27-34)	30 (28-31)	0,061
Epworth, puntuación	13 (11-16)	6 (4-8)	0,003
Alcohol, gr/día	4 (0-5,5)	4 (0-5,6)	0,652
$SapO_2$ en vigilia, %	95 (95-96)	95 (94-96)	0,438
Exfumadores, n (%)	14 (30%)	5 (22%)	0,572
EPOC, n (%)	7 (15 %)	5 (22%)	0,522
Diabetes mellitus, n (%)	2 (4%)	2 (8%)	0,596

Tabla 2: Principales datos analíticos de los sujetos asignados al grupo con y sin SAHS, expresados como mediana y rango intercuartílico.

Variables	Pacientes con SAHS	Pacientes sin SAHS	Valor p
Glucemia, mg/dL	91 (88-98)	91(85-108)	0,728
Aclaramiento creatinina, ml/min	105 (102-111)	109 (102-115)	0,642
Colesterol total, mg/dL	182 (164-205)	181 (165-200)	0,478
HDL-colesterol, mg/dL	48 (38-52)	46 (38-63)	0,631
Triglicéridos, mg/dL	109 (77-147)	79 (67-99)	0,044
Bilirrubina, mg/dl	0,5 (0,4-0,7)	0,40 (0,32-0,60)	0,372
Malondialdehido,µM	2,6 (1,9-3,7)	1,6 (1,5-1,8)	0,001
8-hidroxiguanosina, ng.mL-1	107 (104-111)	103 (88-105)	0,001
Cloruro, mEq/L	103 (102-105)	103 (101-104)	0,113
ALT, U/L	21 (18-31)	17 (15-21)	0,004
GGT, U/L	19 (15-23)	19 (11-21)	0,369
Albúmina, g/dL	4,2 (4-4,3)	4 (3,9-4,6)	0,749
Ca, mg/dL	9,6 (9,3-9,8)	9,4 (9,1-9,6)	0,321
Transferrina, mg/dL	254 (231-273)	257 (239-287)	0,532
Ferritina, ng/ml	111 (74-160)	257 (239-287)	0,617

Tabla 3: Valores de la correlación entre los valores de ALT y variables respiratorias y de estrés oxidativo en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

Correlación	Edad	IMC	IAH	ID3	$SapO_2$ mínima	T90	MDA	8-H-G
Rho,	- 0,246	- 0,061	0,158	0,151	- 0,223	0,153	0,079	0,494
valor p	p = 0,107	p = 0,695	p = 0,305	p = 0,329	p = 0,146	p = 0,322	p = 0,609	p = 0,001

IMC: índice de masa corporal; IAH: índice de apneas e hipopneas durante el sueño; ID3: número de caídas significativas (>3%) en la $SapO_2$ por hora de sueño; T90: porcentaje de tiempo de sueño con $SapO_2$ < 90%. MDA: malondialdehido. 8-H-G: 8-hidroxiguanosina.

Tabla 4: Modelo de regresión lineal multivariante. Variable dependiente: Alanino aminotransferasa.

Variables predictoras	Coeficiente ß	Valor p
ID3	-0,061	0,791
$SapO_2$ mínima	-0,526	0,068
T90	-0,350	0,214
8-hidroxiguanosina	0,382	0,012

ID3: número de caídas significativas (>3%) en la $SapO_2$ por hora de sueño; T90: porcentaje de tiempo de sueño con $SapO_2$ < 90%.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo observamos una elevación significativa de la ALT en el grupo de SAHS respecto a los sujetos que no presentaron trastornos respiratorios durante el sueño. Como se ha comentado anteriormente, la ALT es una enzima de citolisis y, en la práctica clínica, el cambio en las cifras de ALT es utilizado como marcador bioquímico para controlar la progresión o mejoría de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Estos resultados son concordantes con los observados en un metanálisis reciente[11].

La enfermedad de hígado graso no alcohólico puede asociarse a obesidad. Sin embargo, varios estudios sugieren que el desarrollo de un hígado graso de origen no enólico pudiera estar relacionado con el SAHS, independientemente de la obesidad[11, 12]. En este sentido, en nuestro estudio se observó un aumento significativo de las cifras de ALT en los pacientes con SAHS, aunque el IMC no se correlacionó con las cifras de ALT ni fue una variable predictora en el modelo de regresión lineal multivariante. Por el contrario y en este aspecto, Chin et al[13] demostraron que el SAHS se asoció con un aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en un 35% de los individuos obesos. Además, Kallwitz et al[14], observaron que en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, el SAHS aumentó las cifras de ALT y la histología puso de manifiesto una tendencia a la progresión de la enfermedad hepática. Igualmente, se ha demostrado que el tratamiento con CPAP reduce de forma significativa los niveles plasmáticos de ALT en sujetos obesos[13], aunque en otros estudios, los resultados no han sido concluyentes[15]. Por tanto, es frecuente que exista una alteración hepática en los enfermos con SAHS, determinada por un aumento de las cifras de ALT, si bien el papel de la obesidad puede ser únicamente un factor coadyuvante en el daño hepático.

Entre las posibles causas aportadas para explicar la afectación hepática, la más frecuentemente involucrada es la hipoxia durante el sueño[16]. Norman et al[17] analizaron la posible relación entre los niveles de ALT, parámetros del síndrome metabólico y gravedad del SAHS y detectaron una asociación entre la hipoxemia nocturna y la actividad inflamatoria hepática. En un estudio realizado por Wisnewsky et al[18], observaron que en sujetos con obesidad mórbida la hipoxemia intermitente crónica se asoció a mayor daño hepático. En este sentido, nuestro estudio no muestra correlación entre las cifras de ALT y las determinaciones de la $SapO_2$ nocturna, incluyendo gravedad de la misma, valorada por el T90 o hipoxemia intermitente (ID3), y aunque esta última es uno de los mecanismos con mayor repercusión fisiopatológica relacionados con el SAHS[2, 4], es razonable postular que existan otros mecanismos intermedios que puedan favorecer el incremento de la ALT. Así, se sugiere que la hipoxia intermitente nocturna podría generar un estado de estrés oxidativo que favorecería el desarrollo del hígado graso y, en esta línea, se ha demostrado un aumento de estrés oxidativo en los pacientes con SAHS[2]. Sin embargo, solo uno de estos marcadores, la 8-hidroxiguanosina, explicó la variabilidad de la ALT. Este es un hallazgo relevante no descrito previamente y que postula a la 8-hidroxiguanosina como un posible factor intermedio asocia-

do a la elevación de la ALT y daño hepático.

Nuestro trabajo tiene una serie de limitaciones. A pesar de haber realizado una historia clínica completa y una exploración física detallada, no se descartó la presencia de hepatitis viral, hemocromatosis o enfermedad de Wilson. No obstante, el contexto clínico hace improbable la presencia de estas entidades. Por otra parte, se registró toda la medicación que tomaba el paciente, excluyéndose a los pacientes con ingesta de medicación hepatotóxica, aunque este registro se limitó a la información que aportó el paciente. No obstante, la comorbilidad en ambos grupos de estudio no fue diferente y no es previsible que unos pacientes tomasen mayor cantidad de fármacos hepatotóxicos que otros, pudiendo influir en los resultados del estudio. Además, en los pacientes con SAHS, la elevación de la ALT es leve y se desconoce la repercusión clínica que esta elevación pudiera tener, aunque estos resultados son concordantes con los observados en otros estudios.

En resumen, en una muestra seleccionada de sujetos con sospecha de padecer trastornos respiratorios durante el sueño, una ALT elevada puede representar la manifestación del daño hepático del SAHS. Sin embargo, no hemos observado correlación con las cifras de $SapO_2$ nocturna y, únicamente, la 8-hidroxiguanosina parece relacionarse con el incremento de la ALT. No obstante, son necesarios más estudios con un número amplio de sujetos que puedan aclarar esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcázar Ramírez JD, Bujalance Zafra J, Campos Rodríguez F, et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. Rev Esp Patol Torac. 2012; 24: 214-254.
2. Jurado Gamez B, Fernández Marín MC, Gómez Chaparro JL, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnea. Eur Respir J. 2011; 37: 873-879.
3. Campos Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Reyes-Nuñez N, el al. Role of sleep apnea and CPAP therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Mar 27. DOI: 10.1164/rccm.201311-2012OC.
4. Sánchez de la Torre M, Campos Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Lancet Respir Med. 2013; 1: 61-72.
5. Tian JL, Zhang ZY, Chen BY. Sleep apnea hypopnea syndrome and liver injury. Chin Med J. 2010; 123: 89-94.
6. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189: 66-76.
7. Ahmed HM, Byrne DC. Obstructive sleep apnea syndrome and fatty liver: association or causal link? World J Gastroenterol. 2010; 16: 4243-4252.
8. Ozer J, Ratner M, Sahw M, et al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. Toxicology 2008; 245: 194-205
9. Senior JR. Alanine aminotrasnferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future. Clin Pharmacol Ther. 2012; 92: 332-9.
10. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2012; 8: 597-619.
11. Sookoian S1, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. Obes Surg 2013; 23: 815-25
12. Byrne TJ. Parish JM, Somers V, et al. Evidence for liver injury in the setting of obstructive sleep apnea. Ann Hepatol 2012; 11: 228-231.
13. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. Am J Med. 2003; 114: 370-376.
14. Kallwitz ER, Herdegen J, Madura J, et al. Liver enzymes and histology in obese patients with obstructive sleep apnea. J Clin Gastroenterol. 2007; 41: 918-921.
15. Kohler M, Pepperell JC, Davies RJ, et al. Continous positive airway pressure and liver enzymes in obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. Respiration 2009; 78: 141-146.
16. Tatsumi K, Saibara T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and non alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2005; 33: 100-104.
17. Norman D, Bardwell WA, Arosemena F, et al. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 2008; 31: 121-126.
18. Wisnewsky AJ, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. J Hepatol. 2012; 56: 225-233.