# VARIA

## IMPACTUL TULBURĂRILOR DE SOMN ASUPRA DEZVOLTĂRII BOLII FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

**Angela Peltec[1] – dr. în șt. med., conf. univ.,**
**Victoria Ivanov[2] – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,**
**Alexandru Corlăteanu[3] – dr. în șt. med., conf. univ.,**
**Liudmila Tofan[1] – dr. în șt. med., conf. univ.,**
**Elina Berliba[1] – dr. în șt. med., conf. univ.,**
**Adela Țurcanu[1] – dr. în șt. med., conf. univ.,**
**Vlada Dumbrava[1] – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,**
**Mihail Popovici[2] – dr. hab. în șt. med., prof. univ., acad.,**
**[1]Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”**
**[2]Laboratorul de cardiologie intervențională, Institutul de Cardiologie,**
**[3]Disciplina de pulmonologie și alergologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”**
*apeltec@yahoo.com*

**Rezumat**

Somnul este important pentru menținerea homeostaziei organismului. Tulburările de somn sunt probleme de sănătate comune în societatea modernă. Apnee obstructivă de somn (AOS) este din ce în ce mai bine cunoscută tulburare caracterizată prin colaps parțial sau complet a căilor respiratporii superioare în timpul somnului. Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este cea mai frecventă boală cronică hepatică la nivel mondial și este o patologie progresivă ce evoluiază de la steatoza simplă la steatohepatita, ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular. BFGNA este acum tot mai mult considerată ca manifestare hepatică a sindromului metabolic. Tot mai multe dovezi arată ca AOS predispune indivizii la dezvoltarea sindromului metabolic, diabetului zaharat și patologiei cardiovasculare. BFGNA are o evoluție mai severă în cazul pacienților care prezintă apnee obstructivă de somn. Hipoxia cauzată de AOS este un risc pentru acumularea grăsimii în ficat, menținând inflamația și stimulând dezvoltarea fibrozei. Aceste rezultate sugerează că tratamentul AOS ar putea preveni acumularea grăsimii în ficat și disfuncția hepatică.

**Cuvinte-cheie:** boala ficatului gras nonalcoolic, tulburările de somn, apnee obstructivă de somn

**Summary. Impact on sleep disorders on development on non-alcoholic fatty liver disease**

Sleep is important for maintaining homeostasis of the body. Sleep disorders are common health problems in modern society. Obstructive sleep apnea (OSA) is an increasingly well recognized disorder that is characterized by partial or complete collapse of the upper airway during sleep. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease and is a progressive disease from simple steatosis to steatohepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. NAFLD is now increasingly considered as the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Growing evidence shows that OSA predispose individuals to the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Development of NAFLD is a much severe in patients who have obstructive sleep apnea. Intermittent hypoxia induced by OSA is caused the accumulation of fat in the liver, which maintaining inflammation and stimulating the development of fibrosis. These results suggest that treatment of OSA may prevent the accumulation of fat in the liver and hepatic dysfunction.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, sleep disorders, obstructive sleep apnea

**Резюме. Влияние нарушений сна на развитие безалкогольной жировой болезни печени**

Сон имеет важное значение для поддержания гомеостаза организма. Расстройства сна являются частыми проблемами здоровья в современном обществе. Обструктивное апноэ во время сна (ОАС) является все более широко признавемым нарушением, которое характеризуется частичной или полной обсртукцией верхних дыхательных путей во время сна. Неалкогольная жирная болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени и считается прогрессирующим заболеванием развивающимся от простого стеатоза до стеатогепатита, цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП в настоящее время все чаще

рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. Все больше данных показывают, что ОАС предрасполагает людей к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Эволюция НАЖБП у пациентов, которые имеется обструктивное апноэ во время сна является более прогресирующей. Интермитентная гипоксия, индуцированная ОАС вызывает накопление жира в печени, поддерживая воспаление и стимулируя развитие фиброза. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение ОАС может предотвратить накопление жира в печени и развитие печеночной дисфункции.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, нарушения сна, обструктивного апноэ во время сна

**Introducere**

Somnul este important pentru menținerea homeostaziei organismului. Tulburările de somn sunt probleme de sănătate comune în societatea modernă. Un singur studiu epidemiologic a estimat că 21,4% din populația generală japoneză a suferit de insomnie [1].

Apnee obstructivă de somn (AOS) este din ce în ce mai bine cunoscută tulburare caracterizată prin colaps parțial sau complet a căilor respiratorii superioare în timpul somnului. Simptomele proeminente al AOS includ sforăit zgomotos în timpul nopții, treziri frecvente și somnolența excesivă din timpul zilei. Apnee obstructivă de somn (AOS) este caracterizată prin hipoxemie intermitentă nocturnă reprezentată ca numărul de episoade de desaturare de oxigen per oră supra duratei totale a somnului (indicele de desaturare de oxigen IDO) și hipoxia asociată somnului, reprezentată prin procentul de timp petrecut cu o saturație de oxigen (SpO2) sub 90% per timp total de somn (% T <90). AOS este o afecțiune comună care afectează 2-4% din populația generală și 35-45% dintre persoanele obeze [2,3].

Tot mai multe dovezi arată că AOS predispune indivizii la dezvoltarea sindromului metabolic, diabetului zaharat și patologiei cardiovasculare [4,6].

Boala ficatului gras (BFG) este cea mai frecventă boală cronică hepatică la nivel mondial [7] și este o patologie progresivă ce evoluiază de la steatoza simplă la steatohepatita, ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular. Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este acum tot mai mult considerată ca manifestare hepatică a sindromului metabolic [8,9], care afectează aproximativ 30% din populația generală din țările occidentale și până la 60-85% din grupurile de risc, cum ar fi pacienții diabetici și indivizii obezi [10]. Sa sugerat că BFGNA este asociată cu un risc crescut de mortalitate cauzată precum de boli hepatice așa și de boli cardiovasculare [11,12].

Durata somnului obișnuit este strâns asociat cu riscul de obezitate, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, precum și nivelul seric ale lipidelor crescut [13-18]. Recent, *Kim* și colab. [19] au arătat că a existat o asociere semnificativă între risc crescut de BFGNA și durata scurtă a somnului sau calitatea proastă a somnului la coreeni de vârstă medie. În mod similar, durata scurtă de somn a fost strâns asociată cu ficat gras la bărbați japonezi, cu toate că ficatul gras alcoolic nu a fost exclus din analiză [20].

Scopul acestei reviste a literaturii este explorarea legăturii între tulburările ale somnului și BFGNA.

**Asocierea** între tulburările somnului și boala ficatului gras nonalcoolic.

Sindromul de apnee în somn (SAS) este cea mai bine cunoscută și bine descrisă tulburăre ale somnului asociate cu BFGNA [21]; cu toate acestea, prevalența SAS în Japonia este estimată numai la doar 2-4% [22]. BFGNA este prezentă în 29,7% dintre adulți din Japonia [23]. Prin urmare, este imposibil de explicat asocierea dintre tulburarea somnului și BFGNA numai prin SAS.

Stilul de viață este un factor important pentru dezvoltarea sindromului metabolic și este asociat cu BFGNA. *Imaizumi H și colab.*, au confirmat faptul că durata scurtă de somn ar putea fi un factor de risc independent pentru BFGNA la femei, după ajustarea pentru factorii de stil de viață [24]. În plus, acest autor relatează că durata de somn scurt a fost, de asemenea, un factor de risc independent pentru obiceiurile alimentare nesănătoase, cum ar fi evitarea micului dejun. Studii anterioare au raportat că evitarea micului dejun este asociat cu obezitatea [25,26]. Astfel, durata scurtă de somn induce obiceiurile alimentare nesănătoase și ar putea provoca debutul BFGNA indirect la femei, cu toate că autorii nu au putut confirma asocierea dintre evitarea micului dejun și BFGNA.

Deși mecanismul exact al influenței duratei somnului asupra debut BFGNA rămân necunoscute, sunt propuse câteva posibile explicații. S-a demonstrat că durata scurtă a somnului și calitatea proastă a somnului poate afecta semnalizarea insulinei și a toleranței la glucoză [27,28]. În plus, la femei durata scurtă și colitatea proastă a somnului poate determina dezvoltarea rezistenței la insulină și inflamația subclinică [29]. Tulburări de somn induc citokinele inflamatorii cum ar fi factor de necroză tumorală alfa și interleukina-6, care sunt asociate cu progresia BFGNA [30]. Restrictie cronică de somn modifică echilibrul hormonal al leptinei și ghrelin, care reglează apetitul [31]. Cu toate acestea, efectul somnului de scurta

durata asupra BFGNA la bărbaţi este controversat. Recent, un studiu a raportat ca la bărbaţii japonezi durata scurtă a somnului reduce riscul de debut al BFGNA [32]. *Imaizumi H şi colab.,* nu au evidenţiat nici o semnificativă asociere între durata somnului şi BFGNA la bărbaţi [24].

**Apnee obstructivă de somn şi boala ficatului gras nonalcoolic**

În prezent, asocierea AOS cu BFGNA este în tot mai mare atenţie. Astfel, atât AOS precum şi boala ficatului gras sunt foarte răspândite şi fiecare are un impact asupra prognozei pacienţilor.

Din momentul apariţiei primului studiu care a arătat prezenţa asocierii între AOS şi BFG [33] acest obiectiv important al studiului a atras interestiul cercerătorilor în ultimul deceniu, iar multe studii au arătat că AOS este asociat cu progresia histologică, radiologică şi a biomarkerilor bolii ficatului gras [34-43]. *Mishra şi colab., Polotsky şi colab., şi Aron-Wisnewsky şi colab.*, au prezentat studiile care au investigat asocierea histologică şi au raportat că cel mai mic SpO2 în timpul somnului, scădere medie a SpO2 cauzată de AOS şi IDO sunt asociate cu prezenţa inflamaţiei şi fibrozei în ficat gras [37,39,41]. Aceste descoperiri au arătat că hipoxia legată de AOS ar putea juca un important rol în progresia bolii ficatului gras. Cu toate acestea, este încă neclar dacă AOS este asociată cu debutul sau stadiul incipient al BFG descris ca acumularea de ţesut adipos în ficat. In plus, deşi studiile umane recente au investigat asocierea dintre AOS şi BFG la pacienţi cu obezitate morbidă [5-11], în modele animale al AOS, expunerea la hipoxie intermitentă timp de 5 zile a crescut conţinutul de trigliceride hepatice la soareci slabi fără ficat gras, dar nu şi la şoareci obezi cu ficat gras deja la momentul initial, şi au fost necesare 12 săptămâni de expunere pentru a identifica o creştere similară şi semnificativă a trigliceridelor hepatice la şoareci obezi [44,45]. Acestea studii au arătat că proteina 1 de legare elementului sterol reglementat (sterol regulatory element binding protein 1 - SREBP-1), un factor de transcriere cheie a biosintezei lipidelor, şi stearoil-coenzima A desaturaza 1 (SCD-1), o enzimă SREBP-1 indusă a biosintezei lipidelor, au fost activaţi în ficat, în paralel cu creşterea conţinutului de trigliceride hepatice. A fost nevoie de 5 zile la şoareci slabi şi 12 săptămâni la şoareci obezi până la momentul când activarea SREBP-1 a devenit semnificativă. Cu toate acestea, mecanismele de activare SREBP-1 şi MSC-1 sau raţiunile pentru diferenţele de durata expunerii la hipoxie intermitentă nu au fost în mod clar raportate [44,45].

Studii recente mari la pacienţii cu obezitate extremă care au efectuat polisomnografie, urmată de chirurgia bariatrică şi biopsia hepatică au demonstrat o asociere între severitatea AOS, hipoxia cronice intermitentă, şi BFGNA [37,39,46-50]. Volumul în creştere a dovezilor din acestea studii sugerează că hipoxia cronică intermitentă, care apare în AOS severă, poate provoca leziuni hepatice ce contribuie la patogeneza steatohepatitei nonalcoolice şi asocierea acesteia cu fibroza hepatică. Rezistenţă la insulină şi metabolismul anormal al acizilor graşi sunt factori cunoscuţi al dezvoltării steatozei hepatice. AOS este asociat în mod independent cu rezistenta la insulina [39]. Hipoxia episodică în acest context poate constitui un factor suplimentar nociv care provoacă progresia spre steatohepatita şi fibroza hepatică.

Mecanisme posibile ale dezvoltării leziunilor hepatice suplimentare induse de hipoxia cronică intermitentă includ formarea de specii reactive de oxigen, care provoacă peroxidarea lipidelor şi lezarea a hepatocitelor [51]. În plus, hipoxia poate fi un stimul pentru producerea de adipokine proinflamatorii din tesutul adipos în obezitate şi, eventual, citokinelor inflamatorii din alte ţesuturi, defapt nivelul cărora şi este crescute în AOS [39,41,52]. *Benotti P. şi colab*., a constatat că AOS cu parametrii de hipoxie severă sunt asociate cu o prevalenţă mai mare a inflamaţiei lobulare şi a fibrozei numai în absenţa sindromului metabolic [53]. Mai exact, la pacienţii fără sindrom metabolic, creşterea severităţii hipoxiei şi indecelui de apnee- hipopnee creşte în mod semnificativ prevalenţa variantei mai severe a BFGNA. Cu toate acestea, în cohorta pacienţilor cu sindrom metabolic, efectul de hipoxie este exercitat pe un teren unde severitatea BFGNA este puternic influenţată de acest sindrom. Efectele AOS asupra BFGNA constituie o sursă separată de leziuni hepatice, care poate implica căi biologice ce pot fi similare cu mecanismele care provoacă leziuni hepatice ce apar în sindromul metabolic.

Astfel, o asociere între hipoxemia indusă de AOS, acumularea grăsimii în ficat, şi obezitatea (în special acumularea de grasime viscerală, care este mai importantă în acumularea grăsimii în ficat decât indicele de masă corporală (IMC) [54]) nu a fost stabilită. În plus, limitele gradul de obezitate sau de acumulare de grasime viscerală necesară pentru o asociere semnificativă între AOS şi acumularea grăsimii în ficat nu sunt bine cunoscute.

Pe de altă parte, diferenţele de sex au fost recunoscute în epidemiologia BFG, cum ar fi prevalenţa, severitatea şi prognosticul [55]. Hormoni sexuali şi diferenţele în modelele de acumulare de grăsime corporală, inclusiv acumularea de grăsime viscerală, sunt considerate ca fiind principalele cauze a diferenţelor dintre sexe [56]. Astfel, sexul trebuie să fie conside-

rat un factor important în BFG. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua fiziopatologia BFGNA în asociere cu AOS, precum și pentru a determina impactul diferențelor de gen.

**În concluzie,** boala ficatului gras nonalcoolic are o evoluție mai severă în cazul pacienților care prezintă apnee obstructivă de somn. Hipoxia cauzată de AOS are un risc pentru acumularea grăsimii în ficat, menținând inflamația și stimulând dezvoltarea fibrozei. Acestea rezultate sugerează că tratamentul AOS ar putea preveni acumularea grăsimii în ficat și disfuncția hepatică. Sunt necesare studii intervenționale care ar putea se confirme eficiența acestor metode de tratament.

**Bibliografie**

1. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R: *An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population*. Sleep 2000; 23: 41–47.

2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med 1993; 328:1230–1235.

3. Lindberg E, Gislason T. *Epidemiology of sleep-related obstructive breathing*. Sleep Med Rev 2000; 4:411–433.

4. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. *Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome.* Chest 2007; 131:1387–1392.

5. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. *Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes*. Thorax 2006; 61:945–950.

6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*. Lancet 2005; 365:1046–1053.

7. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. *Nonalcoholic fatty liver disease: Pathology and pathogenesis*. Annu Rev Pathol. 2010; 5: 145–171. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102132 PMID: 20078219

8. Collantes RS, Ong JP, Younossi ZM. *The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease*. Panminerva Med 2006; 48:41–48.

9. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. *Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups*. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28:664–670.

10. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. J Hepatol 2013; 58:593–608.

11. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, Schwimmer JB. *Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol 2008; 103:2263–2271.

12. Targher G, Marra F, Marchesini G. *Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?* Diabetologia 2008; 51:1947–1953.

13. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC: *Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index*. Arch Intern Med 2005; 165: 25–30.

14. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA: *Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care 2010; 33: 414–420.

15. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D: *Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey*. Hypertension 2006; 47: 833–839.

16. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA: *Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* Eur Heart J 2011; 32: 1484–1492.

17. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E, Attia J: *Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis*. PLoS One 2013; 8:e82305.

18. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T: *Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels*. Sleep 2008; 31: 645–652.

19. Kim CW, Yun KE, Jung HS, Chang Y, Choi ES, Kwon MJ, et al: *Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses*. J Hepatol 2013; 59: 351–357.

20. Hsieh SD, Muto T, Murase T, Tsuji H, Arase Y: *Association of short sleep duration with obesity, diabetes, fatty liver and behavioral factors in Japanese men*. Intern Med 2011; 50: 2499–2502.

21. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R: *Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis*. Obes Rev 2013; 14: 417–431.

22. Kayukawa Y, Okada T: *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (in Japanese)*. Chiryogaku. 1996; 30: 179–182.

23. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T; JSG-NAFLD: *Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study*. J Gastroenterol 2012; 47: 586–595.

24. Imaizumi H, Takahashi A, Tanji N, Abe K, Sato Y, Anzai Y, Watanabe H, Ohira H. *The Association between Sleep Duration and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among Japanese Men and Women*. Obes Facts. 2015;8(4):234-42. doi: 10.1159/000436997. Epub 2015 Jul 1.

25. Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, Heianza Y, Hi-

rasawa R, Ibe Y, Saito K, Shimano H, Yamada N, Sone H: *Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: a meta-analysis*. Prev Med 2011;53:260-267.

26. Huang CJ, Hu HT, Fan YC, Liao YM, Tsai PS: *Associations of breakfast skipping with obesity and health-related quality of life: evidence from a national survey in Taiwan*. Int J Obes (Lond) 2010;34:720-725.

27. Byberg S, Hansen AL, Christensen DL, Vistisen D, Aadahl M, Linneberg A, Witte DR: *Sleep duration and sleep quality are associated differently with alterations of glucose homeostasis*. Diabet Med 2012;29:e354-360.

28. Rafalson L, Donahue RP, Stranges S, Lamonte MJ, Dmochowski J, Dorn J, Trevisan M: *Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study*. Ann Epidemiol 2010;20:883-889.

29. Liu R, Zee PC, Chervin RD, Arguelles LM, Birne J, Zhang S, Christoffel KK, Brickman WJ, Zimmerman D, Wang B, Wang G, Xu X, Wang X: *Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins*. Sleep Med 2011;12:914-919.

30. Prather AA, Marsland AL, Hall M, Neumann SA, Muldoon MF, Manuck SB: *Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-inflammatory cytokine production.* Biol Psychol 2009;82:12-17.

31. Magee CA, Huang XF, Iverson DC, Caputi P: *Examining the pathways linking chronic sleep restriction to obesity*. J Obes 2010; 2010: 821710.

32. Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, Hirooka M, Kawasaki K, Koizumi M, Todo Y, Yamamoto S, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Matsuura B, Hiasa Y: *Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: a community-based longitudinal cohort study*. J Gastroenterol 2015;50:583-589.

33. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. *Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients*. Am J Med. 2003; 114 (5): 370– 376. PMID: 12714126.

34. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. *Chronic liver injury during obstructive sleep apnea.* Hepatology. 2005; 41 (6): 1290–1296. PMID: 15915459.

35. Tatsumi K, Saibara T. *Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatol Res. 2005; 33 (2): 100–104. PMID: 16214391.

36. Jouët P, Sabaté JM, Maillard D, Msika S, Mechler C, Ledoux S, et al. *Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: A prospective study*. Obes Surg. 2007; 17 (4): 478–485. PMID: 17608260.

37. Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M, et al. *Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis*. Liver Int. 2008; 28 (8): 1080–1086. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01822.x PMID: 18647236.

38. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciovica R, et al. *A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients*. Hepatology. 2008; 47 (6): 1916–1923. doi: 10.1002/hep.22241 PMID: 18433022.

39. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al. *Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity*. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179 (3): 228–234. doi: 10.1164/rccm.200804-608OC PMID: 18990675.

40. Daltro C, Cotrim HP, Alves E, De Freitas LA, Araújo L, Boente L, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: Just a coincidence?* Obes Surg. 2010; 20 (11): 1536–1543. doi: 10.1007/s11695-010-0212-1 PMID: 20556538.

41. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot J, Basdevant A, et al. *Chronic Intermittent Hypoxia is a Major Trigger for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbid Obese*. J Hepatol. 2012; 56 (1): 225–233. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.022 PMID: 21703181.

42. Corey KE, Misdraji J, Zheng H, Malecki KM, Kneeman J, Gelrud L, et al. *The Absence of Obstructive Sleep Apnea May Protect against Non-Alcoholic Fatty Liver in Patients Undergoing Bariatric Surgery*. PLOS One. 2013; 8(5): e62504. doi: 10.1371/journal.pone.0062504 PMID: 23658732.

43. Minville C, Hilleret MN, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia and endothelial function in sleep apnea patients.* Chest. 2014; 145 (3): 525–533. doi: 10.1378/chest.13-0938 PMID: 24264333.

44. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. *Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice*. Circ Res. 2005; 97 (7): 698–706. PMID: 16123334.

45. Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, Thorne L, Schwartz AR, Smith PL, et al. *Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice.* J Appl Physiol. 2005; 99 (5): 1643–1648. PMID: 16037401.

46. Knutson K, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. *The metabolic consequences of sleep deprivatio*n. Sleep Med Rev 2007;11:163-178.

47. Sundaram S, Sokol R, Capocelli K, et al. *Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease.* J Pediatr 2014;164:699-706.

48. Corey K, Misdraji J, Gelrud L, et al. *Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver histology*. Dig Dis Sci 2015; DOI 10.1007/s10620-015-3650-8.

49. Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R. *Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms*. Semin Liver Dis 2012;32:49-64.

50. Turkay C, Ozol D, Kasapoglu B, Kirbas I, Yldirim Z, Yigitoglu R. *Influence of obstructive sleep apnea*

*on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia.* Respir Care 2012;57:244-249.

51. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta S, Saraya A. *Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. J Clin Gastroenterol 2006;40:930-935.

52. Steiropoulos P, Papanas NEN, Antoniadou M, et al. *Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role?* Mediators Inflamm 2010;2010:675320.

53. Benotti, P., Wood, G. C., Argyropoulos, G., Pack, A., Keenan, B. T., Gao, X., Gerhard, G. and Still, C. *The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity.* Obesity, 2016;24:871–877. doi:10.1002/oby.21409.

54. Finelli C, Tarantino G. *Is visceral fat reduction necessary to Favour metabolic changes in the liver?* J Gastrointestin Liver Dis. 2012; 21 (2): 205–208. PMID: 22720311.

55. Hashimoto E, Tokushige K. *Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH.* J Gastroenterol. 2011; 46 (SUPPL. 1): 63–69. doi: 10.1007/s00535-010-0311-8 PMID: 20844903.

56. Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, Shono M, Huang HW, He JH, et al. *Female hepatology: Favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection*. World J Gastroenterol. 2007; 13 (32): 4295–4305. PMID: 17708600.