

Elevação das transaminases e γ -GT plasmáticas em mulheres obesas: Estudo retrospectivo

Mesquita J¹, Souto SB¹, Oliveira A^{1,2}, Freitas P^{1,2}, Varela A^{1,2}, Ferreira M³, Matos MJ^{1,2}, Correia F^{1,4}, Carvalho-Braga D¹, Carvalho D^{1,2}, Medina JL^{1,2}

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João-EPE; ² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ³ Departamento de Matemática da Universidade do Minho; ⁴ Faculdade Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Joana Mesquita › Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, EPE › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 Porto
E-mail: joanamesquita1@gmail.com

RESUMO

O fígado gordo não alcoólico (NAFLD) é uma doença hepática comum e uma das principais causas de doença hepática crónica, sobretudo no mundo ocidental. Os objectivos deste estudo foram avaliar a dependência do aumento das transaminases e gama-glutamyltranspeptidase (γ -GT) da presença de obesidade mórbida ou de síndrome metabólica (SM) e determinar a existência de correlação dos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas com algum dos critérios de SM. Foram avaliadas 229 mulheres obesas na primeira Consulta de Obesidade Mórbida do Hospital de São João-EPE. Mediram-se variáveis antropométricas, pressão arterial, glicose plasmática em jejum (GPJ), colesterol HDL (HDL-C), triglicéridos (TG), transaminases (alanina transaminase – ALT e aspartato transaminase – AST) e γ -GT. Para determinar a existência de relação linear entre variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação e para avaliar a dependência entre variáveis utilizou-se o teste exacto de Fisher. A presença de SM baseou-se nos critérios da IDF de 2005. As doentes tinham idade média de 41 ± 11 anos e IMC médio de $45,4 \pm 6,4$ Kg/m². Encontrou-se aumento de pelo menos uma das enzimas hepáticas em 41,9% das mulheres: 15,6% tinham AST > 31U/L, 24,3% tinham ALT > 31U/L e 33,5% tinham γ -GT > 32U/L. A prevalência de SM foi de 79,1%. Havia dependência entre níveis elevados de ALT e γ -GT e a presença de SM ($p < 0,05$). A ALT estava negativamente correlacionada com o HDL-C ($r = -0,14$; $p < 0,05$) e positivamente correlacionada com os TG ($r = 0,19$; $p < 0,05$) e com a GPJ ($r = 0,20$; $p < 0,05$). A AST estava positivamente correlacionada com os TG ($r = 0,13$; $p < 0,05$) e o perímetro da cintura – Pc ($r = 0,04$; $p < 0,05$). Havia uma correlação positiva da γ -GT com os TG ($r = 0,22$; $p < 0,05$) e com a GPJ ($r = 0,13$; $p < 0,05$). Não foi encontrada dependência entre a elevação das enzimas hepáticas e a existência de obesidade mórbida. Em conclusão, neste estudo encontrou-se associação entre a presença de SM e a elevação da ALT e da γ -GT. Também se encontrou correlação entre os níveis das enzimas hepáticas e os níveis de TG.

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade; Síndrome metabólica; NAFLD; Transaminases; γ -GT.

SUMMARY

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common liver disorder and one of the major causes of chronic liver disease, specially in western world. The objectives of this study were to access if there is an association between elevation of either gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GT) or aminotransferase levels and the presence of morbid obesity or metabolic syndrome (MS), and to determine whether any hepatic enzyme is independently related to any of the MS criteria. A total of 229 obese women were evaluated in their first obesity medical appointment. Anthropometric variables, blood pressure, fasting plasma levels of glucose (GPJ), HDL cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), aminotransferases (alanine aminotransferase – ALT – and aspartate aminotransferase – AST) and γ -GT were measured. The corre-

lation coefficient and Fisher's exact test were used, respectively, to determine the strength of the linear relationship and to evaluate the non-random association among variables. The presence of MS was based on IDF-2005 criteria. The patients had mean age of 41 ± 11 years and mean BMI of 45.4 ± 6.4 Kg/m². It was found elevation of at least one of the hepatic enzymes in 41.9% of the women: 15.6% had AST > 31 U/L, 24.3% had ALT > 31 U/L and 33.5% had γ -GT > 32 U/L. The prevalence of MS was 79.1%. There was a significant association between MS and elevated ALT and γ -GT levels ($p < 0.001$). ALT was negatively correlated with HDL-C ($r = -0.14$; $p < 0.05$) and positively correlated with TG ($r = 0.19$; $p < 0.05$) and GPJ ($r = 0.20$; $p < 0.05$). AST was positively correlated with TG ($r = 0.13$; $p < 0.05$) and waist circumference ($r = 0.04$; $p < 0.05$). γ -GT was positively correlated with TG ($r = 0.22$; $p < 0.05$) and GPJ ($r = 0.13$; $p < 0.05$). There wasn't an association between the presence of morbid obesity and elevated hepatic enzymes. In conclusion, in this study it was found an association between MS and ALT and γ -GT elevation. It was also found a positive correlation between hepatic enzymes levels and triglyceride levels.

KEY-WORDS

Obesity; Metabolic syndrome; NAFLD; Aminotransferase; γ -GT.

INTRODUÇÃO

A doença hepática crónica é uma causa importante de morbimortalidade em todo o mundo¹, que permanece assintomática por longos períodos de tempo²⁻⁶. A sua detecção baseia-se muitas vezes na elevação da concentração sérica das transaminases, sendo a sua etiologia frequentemente desconhecida^{2,5}.

O fígado gordo não alcoólico (NAFLD) é uma preocupação crescente por ser um distúrbio comum e uma das principais causas de doença hepática crónica, em particular no mundo ocidental^{3,6-12}. Inclui um espectro de patologias, desde a simples esteatose até à esteatohepatite não alcoólica (NASH), a qual pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular^{3,4,8,13,14}.

Estima-se uma prevalência de NAFLD na população geral de 3-30%^{1,3-5,14-16} e destes 3-17% poderão ter NASH.^{1,5,14,16} Nos doentes com IMC > 35 Kg/m² estima-se que a sua prevalência poderá ser cerca de 94% e a de NASH de 36%¹⁷. É mais frequente na raça branca, sobretudo no sexo masculino, particularmente na 5.ª década, aumentando com a idade e no período pós-menopausa^{4,16,18,19}.

O termo NASH foi introduzido por Ludwig *et al* da Clínica Mayo em 1980^{5,20}, contudo já nos anos 50 havia sido descrita uma doença hepática semelhante sob outras designações, nomeadamente "doença hepática relacionada com a obesidade", "cirrose nutricional", "me-

tamorfose gorda do fígado", "cirrose diabética não alcoólica" e "hepatite diabética"^{4,15,20}.

A NAFLD tem sido associada a aumento das transaminases, sobretudo da ALT^{7,10,12,21,22}, normalmente ligeiro^{3,5} (inferior a duas a cinco vezes o limite superior normal), após exclusão de outras causas, nomeadamente infeções víricas (vírus da hepatite B – HBV, vírus da hepatite C – HCV), consumo abusivo de álcool, sobrecarga de ferro e auto-imunidade^{2,9,16,19,21,23}.

Em centros de referência, doentes com elevação crónica das enzimas hepáticas, em quem estas etiologias já foram excluídas, têm prevalência de NAFLD que varia entre 66 e 90%.^{3,16}

No que diz respeito ao consumo de álcool, quando este é inferior a 20 g/dia nas mulheres e 30 g/dia nos homens, acredita-se que tenha pouca importância na patogenia do fígado gordo^{3,12,17}.

Múltiplos estudos relacionam a NAFLD com a obesidade e a resistência à insulina, particularmente no contexto de síndrome metabólica (SM)^{3,5,9,11,12,18,24,25} e alguns apontam mesmo para um aumento da relação entre a NAFLD e o SM com o aumento do número de critérios presente^{7,11,17,24}.

Cerca de 53-80% dos doentes com NAFLD têm excesso de peso (IMC > 25 Kg/m²)^{3,16} e cerca de 1/3 têm síndrome metabólica³. Quando apenas se considera os doentes com NAFLD com IMC < 25 Kg/m², 75% têm pelo menos um dos componentes de síndrome metabólica^{3,16}. Além disso, alguns dos componentes do SM (DM,

obesidade), a idade e a razão AST/ALT > 110 parecem associar-se a um estadio mais avançado de fibrose^{3,4,5,17}. Contudo, os estudos existentes não são suficientes para atribuir elevado valor preditivo a estes factores³.

Por outro lado, diferentes parâmetros clínicos e analíticos podem ser úteis na previsão da existência de NAFLD, evitando a necessidade de recorrer a técnicas invasivas de diagnóstico, como a biopsia hepática^{10,18,25,26}.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consistiu numa avaliação retrospectiva de 229 mulheres obesas na primeira Consulta de Obesidade Mórbida do Hospital de São João, EPE. Avaliaram-se variáveis antropométricas, pressão arterial, glicose plasmática em jejum (GPJ), colesterol HDL (HDL-C), triglicédeos (TG), transaminases (ALT e AST) e gama-glutamyltranspeptidase (γ -GT). Para definir SM utilizaram-se os critérios da Federação Internacional de Diabetes de 2005.

A análise estatística foi feita em Microsoft Excel. Para determinar a existência de relação linear entre variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação e para avaliar a dependência entre variáveis utilizou-se o teste exacto de Fisher.

Na selecção da amostra, excluíram-se as doentes medicadas habitualmente com anti-conceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição, bem como mulheres com hábitos alcoólicos ou relação AST/ALT > 2.

Não foram avaliados os marcadores víricos, imunológicos ou de sobrecarga de ferro.

Definiu-se como limite superior de normalidade: AST=31U/L, ALT=31U/L e γ -GT=32U/L.

Os resultados são apresentados em média \pm desvio-padrão e frequências relativas.

RESULTADOS

As 229 doentes estudadas tinham idade média de 41 ± 11 anos e IMC médio de $45,4 \pm 6,4$ Kg/m². Encontrou-se aumento de pelo menos uma das enzimas hepáticas em 41,9% destas doentes: 15,6% tinham aumento da AST, 24,3% da ALT e 33,5% da γ -GT (Fig. 1).

FIGURA 1. Enzimas hepáticas acima do limite superior de normalidade.

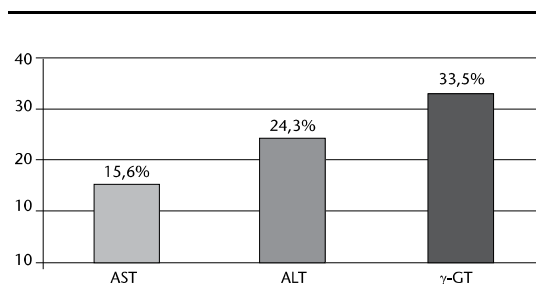


TABELA 1. Caracterização da amostra

Idade (anos)	41,1 \pm 11,0
IMC (Kg/m ²)	45,4 \pm 6,4
Perímetro Cintura (cm)	121,9 \pm 14,4
Obesidade Mórbida	51,0 %
SM – IDF 2005	79,1%
γ -GT (N:7-32U/L)	35,2 \pm 43,3
ALT (N:10-31U/L)	27,7 \pm 19,7
AST (N:10-31U/L)	23,4 \pm 11,7
TG (N<150mg/dL)	141,3 \pm 80,4
HDL-C (N>60mg/dL)	51,8 \pm 12,4
GPJ (N:75-100mg/dL)	105,2 \pm 36,8

A ALT estava negativamente correlacionada com o HDL-C ($r=-0,14$; $p<0,05$) e positivamente correlacionada com os TG ($r=0,19$; $p<0,05$) e com a GPJ ($r=0,20$; $p<0,05$). A AST estava positivamente correlacionada com os TG ($r=0,13$; $p<0,05$) e o perímetro da cintura – Pc ($r=0,04$; $p<0,05$). Havia uma correlação positiva da γ -GT com os TG ($r=0,22$; $p<0,05$) e com a GPJ ($r=0,13$; $p<0,05$).

A prevalência de SM foi de 79,1% e a de obesidade mórbida de 51,0%. Havia dependência entre níveis elevados de ALT e γ -GT e a presença de SM ($p<0,05$), mas o mesmo não se verificou para a elevação da AST. Não se encontrou dependência entre a elevação de nenhuma das enzimas hepáticas em estudo e a existência de obesidade mórbida.

DISCUSSÃO

Nesta amostra de doentes obesas encontrou-se uma elevada prevalência de aumento das enzimas hepáticas, sobretudo da ALT e da

γ -GT, sendo que a concentração plasmática da primeira foi a que apresentou mais correlações com os componentes do síndrome metabólico, o que está de acordo com a literatura existente¹⁰.

A elevação assintomática das transaminases não devida a hepatites víricas, sobrecarga de ferro ou excesso de álcool, está presente em 2,8-5,5% da população geral^{2,3}. Obviamente, quanto menor o valor do limite superior da normalidade enzimática considerado, maior será a prevalência encontrada⁴.

Por outro lado, é preciso ter em conta que pode haver doença hepática avançada, incluindo cirrose, em doentes com NAFLD, com níveis de enzimas plasmáticos normais^{3,17}.

A maioria das doentes em estudo (94,3%) apresentavam IMC > 35 Kg/m², pelo que se esperava encontrar uma percentagem de elevação de pelo menos uma das enzimas hepáticas superior a 41,9%, de acordo com a literatura existente. O facto de tal não se ter verificado, poderá ser explicado pela idade relativamente jovem da população estudada e pela amostra apenas incluir doentes do sexo feminino.

Neste estudo, a etiologia alcoólica é pouco provável uma vez que se excluíram as doentes que referiam hábitos alcoólicos, bem como aquelas que tinham AST/ALT > 2²³.

Não foram avaliados marcadores de autoimunidade, nomeadamente anticorpos anti-músculo liso, anti-microsomas fígado-rim, anti-antigénio solúvel hepático, anti-nucleares, que nos poderiam apontar para hepatite autoimune, que é mais frequente no sexo feminino, nomeadamente no grupo etário estudado. Note-se que existem auto-anticorpos em 23-36% dos doentes com NAFLD³.

Também não foram excluídas etiologias víricas ou farmacológicas que representam uma importante causa de doença hepática crónica ou de elevação isolada das enzimas hepáticas^{3,27}.

No que respeita à possibilidade da sobrecarga de ferro, a sua avaliação deve ser cautelosa, uma vez que na NAFLD, a ferritina está aumentada em 20-50% dos casos e a saturação de transferrina é superior a 55% em 5-10% dos doentes^{3,30}.

Contudo, atendendo ao perfil metabólico das doentes estudadas, coloca-se como causa mais provável de elevação das enzimas hepá-

ticas, a presença de NAFLD que tem elevada prevalência, podendo coexistir com alguma das etiologias de doença hepática crónica, anteriormente referidas^{6,14,27,28,29}. Os seus critérios de diagnóstico incluem histologia compatível^{5,11,29,30}, o que não foi realizado porque, apesar da biopsia hepática ter baixo risco de complicações (0,1-0,6%)¹⁰, é um procedimento invasivo³⁰ e as opções terapêuticas são escassas e de benefício não comprovado^{1,11}. Teria sido útil a avaliação do resultado da ecografia abdominal, que é não invasiva e apresenta uma sensibilidade de cerca de 89% e uma especificidade de cerca de 93% para a detecção de NAFLD, não sendo, contudo, útil na distinção entre esteatose e NASH^{10,32}.

A associação de SM à NAFLD está bem evidenciada neste estudo, atendendo à elevada prevalência de SM e à dependência encontrada com a elevação dos níveis de ALT e γ -GT. Aliás há quem considere que a esteatose hepática é o componente hepático do SM^{1,32}.

A patofisiologia do NAFLD não está bem esclarecida¹⁴, mas parece depender de factores locais e factores sistémicos (particularmente a insulinoresistência)^{11,12,27}, que controlam o balanço entre o influxo ou síntese dos lípidos hepáticos e a sua exportação ou oxidação³⁰. Nesta doença há um desequilíbrio que favorece a acumulação hepática de triglicéridos, o que ajuda a compreender a correlação dos níveis plasmáticos das três enzimas hepáticas estudadas com a concentração plasmática dos triglicéridos.

A acumulação de gordura hepática resulta da lipólise do tecido adiposo, com libertação de ácidos gordos livres para a circulação, ou da lipogénese de novo, muitas vezes estimulada pelo excesso de hidratos de carbono¹⁷.

A insulinoresistência aumenta a lipólise dos triglicéridos²⁰ e inibe a esterificação dos ácidos gordos livres no tecido adiposo, sendo que a sua mobilização é mais rápida a partir do tecido adiposo visceral do que do tecido subcutâneo, com posterior transporte via veia porta para o fígado. A síntese de triglicéridos a nível hepático é estimulada pelo aumento do influxo de ácidos gordos livres e favorecida pelo aumento da actividade de factores de transcrição lipogénicos, mediada pela insulina, nomeadamente a via PPAR γ (receptor activado da proliferação peroxissomal γ) e a via SREBP-

1c (proteína de ligação ao elemento regulador dos esteróides)^{15,31}. Além disso, a metabolização dos ácidos gordos livres por oxidação é inibida pela insulina. Pode ainda haver inibição da via de exportação dos triglicérides pelas VLDL¹⁵, por diminuição da síntese de apolipoproteína B (apoB) ou incorporação reduzida dos triglicérides com a apo B, pela MTP (proteína de transferência de triglicérides microsomal)..

O fígado esteatósico é, então, vulnerável a lesões secundárias que levam a inflamação e fibrose hepatocelular^{5,20}. Entre os vários estímulos propostos, destaca-se as adipocitoquinas^{5,12}, o *stress* oxidativo^{10,11,12,33} e endotoxinas³⁴ derivadas de bactérias intestinais. Alguns estudos demonstraram que o crescimento bacteriano no intestino delgado pode aumentar o *stress* oxidativo hepático, bem como, a activação de macrófagos e citocinas inflamatórias, nomeadamente pela libertação do lipopolissacárido³⁴.

CONCLUSÃO

A elevação das enzimas hepáticas, mesmo que seja ligeira, não deve ser ignorada porque frequentemente é o reflexo de patologia hepática. De facto, o fígado gordo não alcoólico tem emergido como uma causa importante de elevação assintomática das enzimas hepáticas e diferentes mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos. Neste trabalho, baseado em dados recolhidos na consulta de Obesidade Mórbida relativos a 229 mulheres, encontrou-se uma dependência entre SM e a elevação da ALT e γ -GT. O mesmo não se verificou para o aumento da AST. Verificou-se ainda uma correlação positiva dos TG com os níveis plasmáticos das enzimas hepáticas estudadas. Estes resultados estão de acordo com a literatura existente.

Serão necessários mais estudos que reúnam critérios clínicos e analíticos que possam ajudar a prever a presença de NAFLD, sem recorrer a técnicas invasivas como a biópsia hepática.

BIBLIOGRAFIA

1. Younossi ZM. Review Article: Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD and NASH). *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 2-12.
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 960-7.
3. Adams L, Talwalkar J. Diagnostic Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl 1): S34-8.
4. Clark J: The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: S5-S10.
5. Jiang J, Torok N. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6(1): 1-7.
6. Sterling RK, Contos MJ, Smith PG et al. Steatohepatitis: Risk factors and impact on disease severity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology* 2008; 47(4): 1118-27.
7. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(5): 1046-51.
8. Boza c, Riquelme A, Ibañez L et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15(8): 1148-53.
9. Ong JP, Elarny H, Collantes R et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15(3): 310-5.
10. Rodríguez-Hernández H, Gonzalez JL, Márquez R, Flores-Hernandez M, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with the hepatic histological changes. *Eur J Gastroenterol hepatol* 2008; 20(5): 399-403.
11. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(3): 320-7.
12. Huang HL, Lin WY, Lee LT, Wang HH, Lee WJ, Huang KC. Metabolic Syndrome is Related to Nonalcoholic Steatohepatitis in Severely Obese Subjects. *Obes Surg* 2008; 17: 1457-1463.
13. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26(2): 151-6.
14. Federico A, NiosiM, Vecchio Banco, Loguercio C. Emerging drugs for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13(1): 145-58.

15. McCullough A. Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*; 40: S17-S29.
16. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Non-alcoholic steatohepatitis: physiopathological, clinical and therapeutic implications. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 628-39.
17. Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-92.
18. Liangpunsakul S, Chalasani N. unexplained elevation in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J Med Sci* 2005; 329(3): 111-6.
19. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2004; 124(1): 71-9.
20. Kowdley KV, Caldwell S. Nonalcoholic Steatohepatitis: a twenty-first century epidemic? *J Clin Gastroenterol*; 40 (Suppl 1): S2-4.
21. Iacobellis G, Moschetta A, Buzzetti R, Ribaudo MC, Baroni MG, Leonetti F. Aminotransferase activity in morbid and uncomplicated obesity: predictive role of fasting insulin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(6): 442-7.
22. Shen YH, Yang WS, Lee TH et al. Bright liver and alanine aminotransferase are associated with metabolic syndrome in adults. *Obes Res* 2005; 13: 1238-45.
23. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4): 1018-22.
24. Oh SY, Cho YK, kang MS et al. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006; 55(12): 1604-9.
25. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(2): 399-408.
26. Xanthakos S, Miles L, bucuvalas J, Daiel S, Garcia V, Inge T. Histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(2): 226-32.
27. Blonsky JJ, Harrison SA. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus – partners in crime. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(10): 855-65.
28. Liew PL, Lee WJ, Lee YC, Wang HH, Wang W, Lin YC. Hepatic histopathology of morbid obesity: concurrence of other forms of chronic liver disease. *Obes Surg* 2006; 16(12): 1584-93.
29. Hübscher SG. Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1107-15.
30. Gaidos JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 650-8.
31. Tsukamoto H, She H, Hazra S, Cheng J, Wang J. Fat paradox of steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(Suppl 1): S104-7.
32. Cobo Martín M, Fernández Gil P, Crespo J. Treatment of fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31(4): 229-38.
33. De Minicis S, Brenner DA. Oxidative stress in alcoholic liver disease: role of NADPH oxidase complex. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(Suppl 1): S98-103.
34. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCathy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-11.