

اثر اختلال کارکرد کبد بر لیپوپروتئین‌های سرم در بیماران دچار سیروز و هپاتیت مزمن

شهرام صفا*^۱، علیرضا استقامتی^۲، محسن نصیری طوسی^۱، حسین فروتن^۱، هادی غفرانی^۱، اکرم سربیایی^۱، مهرشاد عباسی^۲

چکیده

مقدمه: برای تصمیم‌گیری‌های بالینی درباره بیماران مبتلا به سیروز کبدی و هپاتیت مزمن، همیشه لازم است که میزان وخامت کارکرد سلول‌های کبدی تخمین زده شود. در کنار معیارهای استاندارد که گاهی هزینه‌بر و وقتگیر هستند؛ روش‌های آزمایشگاهی ارزان و سریع مانند سنجش سطح آلبومین خون و زمان پروترومبین، کارآیی خود را نشان داده‌اند. در این مطالعه رابطه سطح لیپیدهای سرم با میزان تخریب سلول‌های کبدی بررسی شده است.

روش‌ها: جمعیت مورد مطالعه ۷۵ بیمار مبتلا به سیروز و هپاتیت مزمن به عللی غیر از هپاتیت الکلی، کبد چرب غیر الکلی و هپاتیت‌های کلستاتیک بودند. بیماران تحت درمان با داروهای پایین‌آورنده چربی و قند خون یا تغذیه کامل وریدی نبوده و سابقه کانسر، دیابت، بیماری قلبی، کلیوی، پانکراتیت و خونریزی حاد گوارشی را نداشتند. به عنوان گروه شاهد، ۷۵ نفر از بیماران بستری یا مراجعین سرپایی بدون سابقه بیماری خاص انتخاب شده و از نظر جنس و سن با گروه شاهد جور شدند. پس از اخذ رضایت برای ورود به مطالعه، اطلاعات دموگرافیک و آنترپومتریک افراد مورد مطالعه ثبت گردید و در نمونه خون ناشتای ۱۲ ساعته مقادیر آلبومین سرم، زمان پروترومبین، INR، کراتینین، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL-C، HDL-C و بیلی‌روبین تام سرم تعیین گردید. تمام بیماران دارای ارزیابی سونوگرافیک کبد و مجاری صفراوی بودند. تشخیص سیروز و هپاتیت مزمن در اکثر بیماران با بیوپسی کبد داده شد. معیارهای MELD و CHILD در بیماران به عنوان تخمین آسیب کارکرد کبدی محاسبه گردید. در پایان سطح لیپیدهای خون بین بیماران و افراد شاهد و در گروه بیماران بین بیماران با وخامت کارکرد کبدی متفاوت مقایسه گردید.

یافته‌ها: سطح تمام لیپیدهای خون در بیماران با اختلال کبدی بطور معنی‌داری کمتر از افراد سالم بود. سطح کلسترول تام، LDL-C و HDL-C در بیماران با درجات بالای CHILD کمتر از درجات پایین آن بود و با افزایش معیار MELD کاهش می‌یافت. سطح تمام لیپیدهای خون با میزان آلبومین سرم ارتباط خطی مستقیم و با زمان پروترومبین ارتباط خطی معکوس داشت.

نتیجه‌گیری: سطح لیپیدهای خون با عملکرد سلول‌های کبدی ارتباط دارد و از آن‌ها می‌توان برای برآوردی سریع و ارزان از میزان آسیب کبد در بیماران مبتلا به سیروز و هپاتیت مزمن استفاده کرد.

واژگان کلیدی: لیپو پروتئین، سیروز، هپاتیت مزمن، اختلال کارکرد کبد، HDL-C, LDL-C

۱- مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** خیابان استاد مطهری، بیمارستان طوس، کلینیک گوارش. تلفن: ۲۲۰۸۲۹۸۱؛ نمابر: ۸۷۱۵۸۹۷

مقدمه

سیروز کبدی از بیماری های شایع در کشور ما می باشد. علت عمده سیروز در کشور ما هپاتیت های ویرال مزمن هستند. سیروز کبدی یک بیماری تقریباً غیر قابل برگشت بوده و مستلزم مراجعات مکرر و بستری های متوالی و طولانی در بیمارستان است. بی شک انتخاب سیاست درمان (مثلاً نیاز و امکان پیوند کبد) به شدت و نوع آسیب کبدی و امکان تخمین آن بستگی دارد.

از گذشته معیارهای متفاوتی برای ارزیابی شدت سیروز کبدی در بیماران مطرح بود که معروفترین آنها طبقه بندی Child-Turcotte-Pugh است [۱]. در سال ۲۰۰۲، معیار MELD^۱ بوجود آمد [۲، ۳] که هدف اولیه آن قرار گرفتن درست و بجای بیماران (براساس شدت آسیب کبدی) در لیست انتظار پیوند کبد بود [۶-۴].

در کنار دو طبقه بندی استاندارد فوق، مطالعات زیادی برای ارزیابی متغیرهای ساده و در دسترس آزمایشگاهی برای تخمین شدت آسیب کبدی، پیش آگهی بیماری و کمک به اتخاذ تصمیم های درمان طبی یا جراحی انجام شده است. میزان آلبومین، پروتئین تام سرم و آزمون های انعقادی ساخت و ساز سلول های کبدی را نشان داده و در ارزیابی بیماران مبتلا به اختلال کار کبد ارزشمند می باشند. کبد در سنتز و متابولیسم لیپوپروتئین های سرم هم دخالت دارد. تاکنون مطالعات بسیاری روی تغییرات انواع لیپوپروتئین های سرم در بیماران مزمن کبدی انجام شده و نتایج متناقض بدست آمده است [۷-۹]. برای ارزیابی دقیق و مطمئن تر ارزش سطح لیپید های خون در تخمین میزان وخامت کارکرد کبد، به انجام مطالعات بیشتری نیاز است [۷]. با توجه به شرایط خاص کشور از نظر شیوع بیماری های مزمن کبدی و مشکلات اقتصادی، در این مطالعه به این پرسش پاسخ داده می شود که آیا سطح لیپید های خون معیاری قابل قبول برای سنجش شدت بیماری کبدی می باشند؟

روش ها

مطالعه بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی یا هپاتیت

مزمن و ۷۵ نفر شاهد انجام شد. بیماران سیروزی و هپاتیت مزمن شامل بیماران بستری در بخش گوارش بیمارستان امام خمینی در طول سال ۸۳ بودند. بیماران انتخاب شدند که علت اخلاص کارکرد کبد آنها سیروز الکلی، کبد چرب غیر الکلی یا بیماری های کلستاتیک (سیروز اولیه صفراوی و کلانژیت اسکروزان اولیه) نبود. بیماران مبتلا به دیابت، کانسر، نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی، پانکراتیت حاد، خونریزی گوارشی حاد، سابقه چربی خون بالا، سابقه مصرف داروهای پایین آورنده قند یا چربی خون و بیماران با سابقه تغذیه کامل وریدی از مطالعه خارج شدند. گروه شاهد از بیماران بستری غیر کبدی یا سرپایی که جهت بررسی معمولی به بیمارستان مراجعه کرده بودند با یکسان سازی سن و جنس انتخاب شدند. از یکسان سازی نمایه توده بدن (BMI) به علت عدم دقت نمایه توده بدن (BMI) در بیماران سیروزی به علت احتباس آب و نمک و آسیت صرف نظر گردید. پس از اخذ رضایت، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، سابقه بیماری های همراه و سابقه دارویی جمع آوری شد. نوع هپاتیت (ویروسی، اتوایمیون و بدون علت) با توجه به پرونده بیماری مشخص گردید. بیمارانی که بررسی های انجام شده قبلی در مورد هپاتیت های ویرال، الکلی، اتوایمون، کلستاتیک و متابولیک (مثل هموکروماتوز و ویلسون) به تشخیص نرسیده بود در گروه سیروز بدون علت^۲ قرار گرفتند.

قد و وزن بیماران و شاخص های بالینی جهت تعیین معیار CHILD نیز ثبت گردید. سپس در نمونه خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی مقادیر آلبومین سرم، زمان پرترومبین، INR، کراتینین، کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-C، HDL-C و بیلی روبین تام سرم تعیین گردید. تمام اندازه گیری های لیپیدهای سرمی به روش آنزیماتیک و به صورت مستقیم انجام شد. در تمامی بیماران قبلاً ارزیابی های سونوگرافیک بعمل آمده بود و بررسی های هیستولوژیک نیز در اکثر بیماران انجام شده بود. در پایان معیار های CHILD و MELD در تمام بیماران به عنوان شاخص های تخریب عملکرد کبد محاسبه گردید.

² Cryptogenic

¹ Model of end-stage liver disease

در جدول ۳ آورده شده است. هر چه CHILD Score افزایش می‌یافت، میزان کلسترول تام و LDL-C و HDL-C کاهش بیشتری نشان می‌داد (شکل ۲). ۱۷ بیمار دچار هپاتیت مزمن بودند که بدلیل شباهت کلینیکی و پاراکلینیکی با سیروز CHILD A از نظر هیستولوژیک با یکدیگر در یک گروه قرار گرفته اند. مقادیر کلسترول تام، LDL-C و HDL-C با میزان معیار MELD ارتباط خطی معکوس با ضرایب همبستگی به ترتیب $r=0/54$ ، $r=0/52$ و $r=0/5$ داشتند ($P<0/05$). شکل ۱) (جدول ۴) تری‌گلیسرید خون با میزان معیار MELD ارتباط نداشت.

مقادیر کلسترول تام، LDL-C و HDL-C با میزان آلبومین سرم ارتباط خطی با ضرایب همبستگی به ترتیب $r=0/67$ ، $r=0/65$ و $r=0/55$ داشتند ($P<0/005$). (جدول ۴) تری‌گلیسرید خون با میزان آلبومین سرم ارتباط ضعیف خطی داشت ($r=0/39$ و $P<0/005$).

مقادیر کلسترول تام، LDL-C، HDL-C و تری‌گلیسرید با زمان پروترومبین ارتباط خطی معکوس با ضرایب همبستگی به ترتیب $r=0/54$ ، $r=0/58$ ، $r=0/27$ و $r=0/38$ داشتند ($P<0/05$) (جدول ۴).

بحث

متابولیسم لیپیدهای سرمی در بیماران مزمن کبدی تغییر می‌کند. مطالعات نشان داده اند که با تشدید بیماری کبدی سطح سرمی اغلب لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرمی کاهش می‌یابند. از طرفی پس از پیوند موفقیت آمیز کبد سطح لیپوپروتئین‌های سرم به حد طبیعی باز می‌گردد [۱۰]. با وجود این هنوز مشخص نشده است که کدام یک از لیپیدها می‌توانند معیار بهتری برای بررسی شدت آسیب کبدی بوده و دقت بیشتری در سنجش آسیب آن داشته باشند.

اطلاعات بدست آمده در گروه‌های مختلف جهت مقایسه بصورت مقادیر متوسط بعلاوه انحراف از معیار آورده شده است. برای مقایسه بین بیماران سیروتیک و گروه شاهد از تست آماری T با نمونه مستقل^۲ و برای مقایسه بین گروه‌های مختلف بیماران سیروتیک و هپاتیت مزمن براساس آسیب کبدی از تست یک سویه آنالیز واریانس^۳ استفاده گردید. بدلیل تشابه ویژگی‌های بالینی و بیوشیمی بیماران CHILD A با گروه هپاتیت مزمن هر دو در یک گروه (از نظر تخریب کبدی) در نظر گرفته شدند. برای بیان وابستگی از ضریب پیرسون (r) و درموردی که توزیع داده‌ها طبیعی نبود از ضریب اسپیرمن (rs) و تغییر داده‌ها با لگاریتم در مبنای نپر استفاده شده است. مقادیر P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۷۵ بیمار کبدی، ۱۷ بیمار (۲۲٪) دچار هپاتیت مزمن و ۵۸ بیمار (۷۷٪) درجات مختلفی از سیروز کبدی داشتند. توزیع سنی و جنسی بیماران (به تفکیک درجه آسیب کبدی) و گروه شاهد در جدول ۱ (الف، ب) آورده شده است.

سن بیماران 43 ± 15 سال و سن گروه شاهد 43 ± 15 سال بود. نمایه توده بدن گروه بیماران به طور معنی داری از گروه شاهد کمتر بود ($23 \pm 4/9$ در مقابل $25/9 \pm 3/7$ ، $P<0/05$) تفاوت سطح لیپیدهای خون بین بیماران و افراد شاهد در جدول ۲ آورده شده است.

علت بیماری کبدی در ۳۸ بیمار HBV (۵۱/۴٪)، در ۸ بیمار HCV (۱۰/۸٪)، در ۷ بیمار AIH (۹/۵٪) و در ۲۰ بیمار کریپتوزنیک (۲۷٪) بود. یکی از بیماران تواماً دچار HBV و HCV بود.

در گروه بیماران سیروتیک از نظر معیار CHILD، ۴ بیمار درجه A یا هپاتیت مزمن (۷/۵٪)، ۲۴ بیمار درجه B (۴۵/۳٪)، ۲۵ بیمار درجه C (۴۷/۲٪) داشتند، در ۵ بیمار بدلیل کم بودن اطلاعات درجه بندی CHILD انجام نشد. سطح لیپیدهای خونی در گروه‌های مختلف آسیب کبدی

¹ mean \pm SD

² Independent Sample T test

³ ANOVA

جدول ۱- الف: فراوانی افراد گروه شاهد و بیمار به تفکیک سن و جنس

دهه سنی	زن		مرد	
	گروه بیماران	گروه شاهد	گروه بیماران	گروه شاهد
<۲۰	۷	۷	۱	۱
۲۰-۲۹	۴	۴	۶	۶
۳۰-۳۹	۳	۳	۷	۷
۴۰-۴۹	۶	۶	۱۲	۱۲
۵۰-۵۹	۷	۷	۱۱	۱۱
۶۰-۶۹	۳	۳	۶	۶
≥۷۰	۰	۰	۲	۲
جمع	۳۰	۳۰	۴۵	۴۵

جدول ۱-ب: داده های دموگرافیک افراد شاهد و بیماران به تفکیک وخامت بیماری کبدی

نمایه توده بدن	سن	سیروز	
		زن	مرد
۲۴±۶	۳۹±۱۷	زن	مرد
۲۳±۴	۴۹±۱۶	مرد	زن
۲۷±۷	۳۷±۱۶	زن	مرد
۲۳±۲	۳۵±۹	مرد	زن
۲۵±۶	۳۸±۱۶	زن	مرد
۲۳±۴	۴۶±۱۵	مرد	زن
۲۶±۵	۳۹±۱۷	زن	مرد
۲۶±۳	۴۷±۱۴	مرد	زن

جدول ۲- تفاوت سطح لیپید های خون بین بیماران و افراد شاهد

گروه شاهد	گروه بیماران		گروه شاهد
	جنس	جنس	
مرد	زن	مرد	زن
۱۷۱±۹۲	۱۲۶±۴۲	۱۲۶±۴۲	۷۶±۲۷*
۱۹۲±۴۷	۱۹۲±۳۹	۱۲۰±۴۵	۱۲۵±۴۵*
۴۵±۱۴	۵۱±۱۴	۳۳±۲۰	۳۲±۲۲*
۱۰۷±۳۷	۱۲۰±۳۲	۱۲۰±۳۲	۵۷±۲۸*

* نشان دهنده کمتر بودن مقادیر لیپیدهای خون (mg/dl) بیماران کبدی در مقایسه گروه شاهد است (P< ۰/۰۰۵)

در مطالعه حاضر سطح سرمی تمام لیپیدهای خون در گروه بیماران سیروتیک و هپاتیت مزمن کمتر از گروه شاهد است و با تشدید آسیب کبدی و بالا رفتن درجه CHILD و افزایش میزان معیار MELD، سطح لیپوپروتئین های

آپوپروتئین A ترکیب پروتئینی اصلی HDL است و به گیرنده های آن متصل شده و موجب تحریک واکنش های آنزیماتیک بین HDL و آنزیم LCAT می شود که از این طریق موجب افزایش استریفیه شدن کلسترول پلازما و اتصال آن به HDL می گردد [۱۷].

بدین ترتیب به نظر می رسد کاهش میزان آپوپروتئین a موجب کاهش سطح سرمی HDL شده و سطح سرمی HDL می تواند به عنوان معیار پروگنوستیک خوبی در بیماران سیروتیک بکار رود [۱۸-۲۱]. Heuman و همکارانش در بیماران سیروتیک کاندید پیوند کبد نشان دادند که در بررسی آینده نگری که روی بقای بیماران در انتظار پیوند انجام شده بود، HDL در بین لیپوپروتئین های دیگر بهترین معیار بود و میزان HDL-C کمتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر را می توان به عنوان نشانه پیش آگهی بد بیماری دانست. Bories و همکارانش [۱۵]

سرم کاهش می یابد که این میزان کاهش در مورد کلسترول LDL از همه بیشتر است همچنین هرچه شدت آسیب کبدی بیشتر باشد این تفاوت در سطح سرمی کلسترول و LDL و نیز HDL بارزتر می شود.

در نارسایی مزمن کبدی سطح سرمی کلسترول تام کاهش می یابد [۱۱،۸] و مطالعات نشان داده اند که از آن می توان جهت تعیین پیش آگهی بیماران سیروتیک به ویژه در موارد شدید بیماری استفاده کرد [۱۲، ۱۳] و حتی در مطالعه ای که در بیماران سیروتیک بدحال بستری در ICU انجام شد از آن به عنوان شاخصی در کنار کراتینین سرم و بیلی روبین برای ارزیابی وخامت بیماری استفاده شد [۱۴]. در مطالعه ما نیز کلسترول چه در مراحل اولیه و چه در مراحل نهایی آسیب کبدی بیشترین ارتباط را با شدت بیماری داشت. Imbert و همکاران و Poynard و همکاران نشان داده اند که با پیشرفت بیماری کبدی میزان تولید آپوپروتئین A در بیماران سیروتیک و هپاتیت مزمن کاهش می یابد [۱۵، ۱۶].

جدول ۳- سطح لیپیدهای خونی (mg/dl) در بیماران سیروزی و هپاتیتی به تفکیک میزان آسیب کبدی*

درجه CHILD C	درجه CHILD B	درجه CHILD A و	هیپاتیت مزمن
۷۲±۲۷	۸۹±۷۳	۱۰۲±۴۹	تری گلیسرید خون
۹۵±۳۲	۱۳۴±۳۹	۱۶۳±۳۴	کلسترول تام
۱۹±۱۴	۴۰±۱۷	۴۷±۲۲	HDL-C
۴۴±۱۸	۶۵±۲۴	۸۶±۲۵	LDL-C

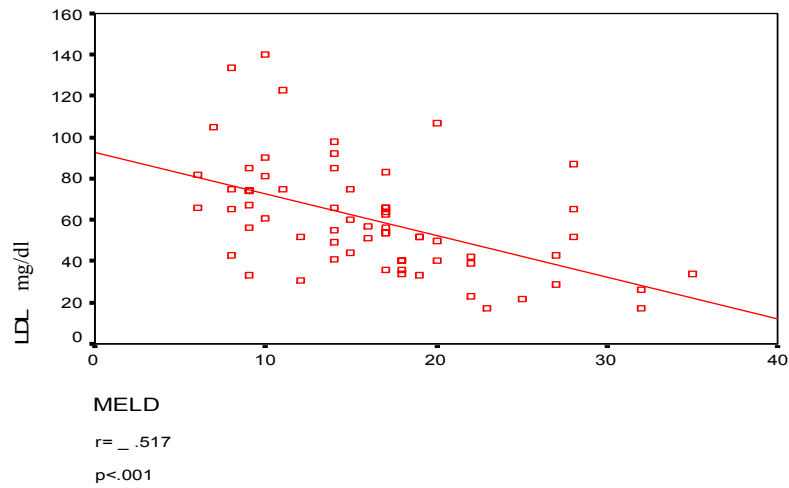
به معنی کمتر بودن سطح کلسترول تام، HDL-C و LDL-C بیماران Child C از دو گروه دیگر است ($p < 0/005$). * به معنی کمتر بودن سطح کلسترول تام و LDL-C بیماران CHILD B از بیماران CHILD A است ($p < 0/05$)

جدول ۴- ارتباط بین سطوح لیپیدهای سرم با زمان پروترومبین (seond)، آلبومین سرم (gr/dl) و معیار MELD

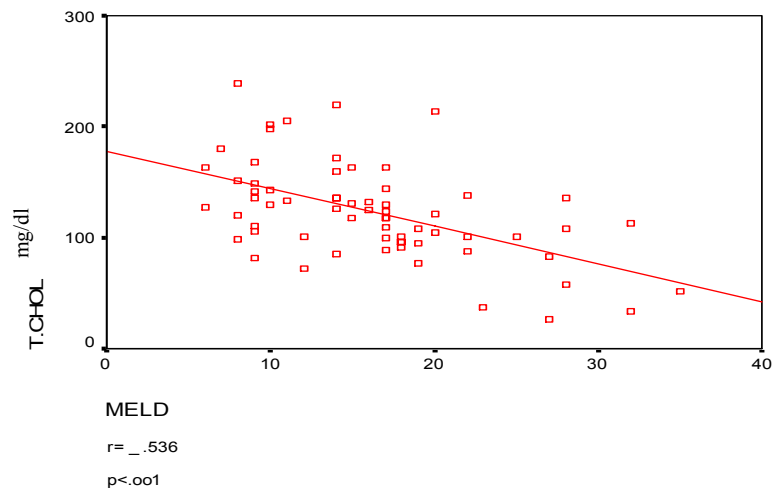
معیار MELD	آلبومین	زمان پروترومبین	کلسترول تام*
۰/۴۷	۰/۶۷	-۰/۳۵	
-۰/۵۲	۰/۵۷	-۰/۲۷	* HDL-C
-۰/۵۲	۰/۶۵	-۰/۳۶	* LDL-C

*در همه موارد P از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/05$)

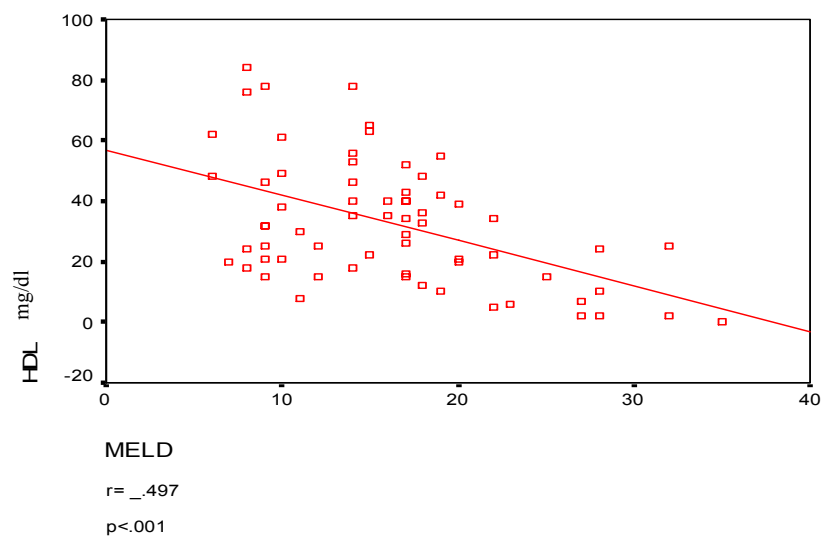
الف



(ب)



(ج)



شکل ۱- (الف - ب - ج) نمودار ارتباط بین لیپیدهای سرم و معیار MELD

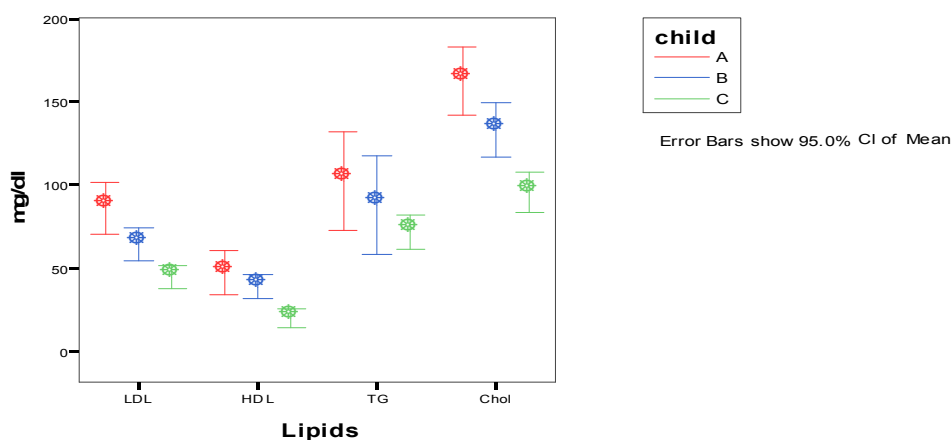
نشان داده‌اند که با حمایت تغذیه‌ای از بیماران سطح آپوپروتئین a و HDL سرم پس از چندین ماه افزایش می‌یابد. البته بنظر نمی‌رسد تغذیه نقش تعیین‌کننده‌ای در وضع لیپیدهای خون بیماران کبدی داشته باشد. مطالعات

نشان داده‌اند که لیپیدهای خون بیماران سیروتیک با و بدون سوء تغذیه، تفاوت قابل توجهی ندارند [۸،۷]. در مطالعه حاضر نیز سطح سرمی تری‌گلیسرید، که بیش از بقیه لیپیدها تحت تأثیر وضعیت تغذیه‌ای قرار می‌گیرد، بین درجات مختلف CHLD تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان HDL و آپوپروتئین a در بیماری‌های کلستاتیک کبد نیز همانند بیماری‌های پارانشیمال کبدی کاهش می‌یابند [۱۰،۲۲]. مطالعه Cicognani که بر روی ۶۸ بیمار هپاتیت مزمن و سیروز کبدی انجام شده بود، نشان داد که ارتباط شدت بیماری کبدی با سطح LDL بیشتر از ارتباط آن با سطح بود [۷]. البته یافته‌های متناقض نیز وجود دارد [۲۳] کاهش سطح سرمی LDL-C در بیماران سیروتیک HDL ممکن است به دلیل اختلال در سنتز کبدی آپوپروتئین B-100 و یا اشکال در کلیرانس ذرات باقی مانده VLDL باشد [۲۴]. از سوی دیگر Mukadder و همکارانش در مطالعه‌ای روی بچه‌های مبتلا به سیروز و هپاتیت مزمن، نشان دادند که میزان متوسط Apo B در بیماران سیروتیک به طور معنی‌داری بیش از افراد سالم است که احتمالاً به دلیل افزایش ساخت روده‌ای Apo B-48 علی‌رغم کاهش

ساخت کبدی Apo B-100 می‌باشد [۲۵]. در مطالعه ما کاهش سطح LDL-C و کلسترول تام ارتباط خطی قدرتمندی با افزایش درجه CHLD و MELD داشت و با سطح آلبومین سرم و زمان پروترومبین نیز مرتبط بود. اندازه‌گیری دقیق لیپوپروتئین‌ها در بیماران سیروتیک می‌تواند دچار اشکال شود [۲۶]. Matas و همکارانش در بیماران سیروتیک نشان داده‌اند که فرمول Friedwald میزان LDL را کمتر از مقدار واقعی آن که با روش استاندارد یعنی Sequential preparative ultracentrifugation تعیین می‌شود، تخمین می‌زند. بنابراین ما تمام اندازه‌گیری‌های لیپیدهای سرمی را به روش آنزیماتیک به صورت مستقیم انجام دادیم.

اما در پاسخ به این پرسش که آیا سطح لیپیدهای سرمی برای ارزیابی شدت آسیب کبدی مفید است یا خیر؟ ما مقادیر تمام انواع لیپیدهای سرم، سن، جنس و BMI افراد را به‌عنوان متغیرهای مستقل در مدل رگرسیون وارد کردیم تا ارتباط آنها را با معیار MELD که یک معیار وابسته برای آسیب کبدی است بدست آوریم.

در مجموع در این مطالعه با تشدید آسیب کبدی میزان تمامی لیپوپروتئین‌های سرم کمتر شد. این واقعیت در مورد سطح کلسترول تام و LDL-C چشمگیرتر از بقیه بود. HDL-C نیز به‌ویژه در درجات بالاتر آسیب کبدی با



شکل ۲-ارتباط بین سطح لیپیدهای سرم و شدت آسیب کبدی بر حسب معیار CHLD

سنجش سطح کلسترول تام، LDL-C و HDL-C سرم را به عنوان آزمایش های معمول، ارزان و دردسترس در نظر گرفت.

شدت آن ارتباط داشت ولی میزان تری گلیسیرید سرم هیچ ارتباطی با میزان اختلال عملکرد کبدی نداشت. بر این اساس پیشنهاد می گردد که برای ارزیابی عملکرد کبد در هیپاتیت مزمن و سیروزی بدون اختلال کلستاتیک، می توان

مآخذ

- Child C G III, Turcotte J G. Surgery and portal hypertension. In: Child C G III, ed. The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia: Saunders, 1964: 49-64.
- Schlichting P, Christensen E, Andersen P K, et al. Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox's regression model. *Hepatology* 1983; 3: 889-95.
- Bircher J. Assessment of prognosis in advanced liver disease: to score or to measure, that's the question. *Hepatology* 1986; 6: 1036-7.
- Malinchoc M, Kamath P, Gordon F, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
- Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver. *Hepatology* 2001; 33: 464-75.
- Brown R, Kumar K, Russo M, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh Scores as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in the United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002; 8: 278-84.
- Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 792-796.
- Mukadder ayse, Selimoglu MA, Aydogdu S. Lipid parameters in childhood cirrhosis and chronic liver disease. *Pediatr Int* 2002; 44:400-3
- Habib A, Mihas AA, Abou-Assi SG, Williams LM, Gavis E, Pandak WM, Heuman DM. High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 286-91.
- Tietge UJ, Boker KH, Bahr MJ. Lipid parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2255-2260.
- Milani A, Marra L, Siciliano M. Prognostic significance of clinical and laboratory parameters in liver cirrhosis. A multivariate statistical approach. *Hepatogastroenterology* 1985; 32: 270-272.
- D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1213-1218.
- Zoli M, Cordiari MR, Marchesini Q et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *AM J Gastroenterology* 1991 : 86; 1508-1513.
- Zauner C, Schneeweiss B, Schneider B. Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an evaluation of a new scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 517-522.
- Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr* 1994; 72: 937-946.
- Poynard T, Abella A, Pignon JP. Apolipoprotein AI and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1986;6:1391-1395.
- Tall AR: Plasma high-density lipoproteins: Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379.
- Skrede S, Blomhoff JP, Elgjo K. Serum proteins in diseases of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 1975; 35: 399-406.
- Feher J, Romics L, Jakab L. Serum lipids and lipoproteins in chronic liver disease. *Acta Med Acad Sci Hung* 1976; 33: 217-223.
- Sabesin SM. Lipid and lipoprotein abnormalities in alcoholic liver disease. *Circulation* 1981; 64: III-84.
- Rubies-Prat J, Masdeu S, Nubiola AR. High-density lipoprotein cholesterol and phospholipids, and apoprotein A in serum of patients with liver disease. *Clin Chem* 1982; 28: 525-527.
- O'Kane MJ, Lynch PL, Callender ME. Abnormalities of serum apo A1 containing lipoprotein particles in patients with primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis* 1997; 131: 203-210.
- Breier C, Lisch HJ, Braunsteiner H. Lipoproteins, HDL-apolipoproteins, activities

- of hepatic lipase and lecithin-cholesterol acyltransferase in the plasma of patients with post-alcoholic end-stage liver cirrhosis. *Klin Wochenschr.* 1983; 61: 929-31.
24. Chan L. A polip[oprotein B the major protein component of triglyceride-rich and low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1992; 267: 25621-25624.
25. Siedel D. Lipoproteins in liver disease. *J. Clin. Chem. Biochem.* 1987; 25: 541-51.
26. Matas C, Cabre M, La Ville A. Limitations of the Friedewald formula for estimating low-density lipoprotein cholesterol in alcoholics with liver disease. *Clin Chem* 1994; 40: 404-406.