*Original Article*

# Evaluation of multiple-scoring system for non-alcoholic fatty liver patients based on CK18 levels, lipid profile and liver enzymes

**Teimouri N[1], Nayeri H[2*]**

1- Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, I. R. Iran.
2- Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, I. R. Iran.

Received July 7, 2015; Accepted November 11, 2015

## Abstract:

**Background:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the most common liver disease is usually associated with conditions such as steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. Liver biopsy, which is the reference, gold standard and invasive method for the diagnosis of the disease may have complications. Scoring systems are among the noninvasive diagnostic methods. Numerous noninvasive scoring systems based on routinely measured clinical and laboratory parameters were provided that identifies the steatosis and advanced fibrosis in patients with NAFLD. In this study, several scoring system in patients with NAFLD were evaluated.

**Materials and Methods:** This case-control study was carried out on sonographically established NAFLD (n=51) patients and healthy individuals (n=30). Anthropometric factors, biochemical tests and CK-18 fragment levels were evaluated. Then the scores for hepatic steatosis index, fatty liver index, aspartate aminotransferase (AST) to platelets ratio index (APRI) were calculated. In addition, the BARD and (non-alcoholic steatohepatitis (NASH) scores were calculated.

**Results:** In this study, as expected, except for FIB-4, there was no significant difference between the two groups.

**Conclusions:** Scoring systems examined in this study can help to predict the presence or absence of fibrosis and NAFLD or NASH.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Non-alcoholic steatohepatitis, Cytokeratin 18, Scoring system

* **Corresponding Author.**
**Email:** hnaieri@gmail.com
**Tel:** 0098 913 102 2278
**Fax:** 0098 313 742 0134

Conflict of Interests: ***No***

***Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2017; Vol. 21, No 1, Pages 57-65***

***Please cite this article as:*** Teimouri N, Nayeri H. Evaluation of multiple-scoring system for non-alcoholic fatty liver patients based on CK18 levels, lipid profile and liver enzymes. ***Feyz*** 2017; 21(1): 57-65.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

# ارزیابی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با چند سیستم نمره‌دهی بر اساس سطح CK18، پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی

ناهید تیموری [۱]، هاشم نیری [۲*]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)، بیماری شایع کبدی همراه با تغییراتی چون استئاتوز، استئاتوهپاتیت و سیروز می‌باشد. نمونه برداری از کبد، روش مرجع، استاندارد و البته تهاجمی برای تشخیص این بیماری است که ممکن است دارای عوارض باشد. از روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی سیستم‌های نمره‌دهی هستند. و چند سیستم نمره‌دهی بر اساس شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی ساده برای شناسایی استئاتوز و فیبروز پیشرفته در بیماران مبتلا به NAFLD ارائه شده است. این پژوهش به بررسی این سیستم‌ها در بیماران کبد چرب غیرالکلی پرداخته است.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه مورد-شاهدی حاضر ۵۱ بیمار مبتلا به NAFLD اثبات شده با سونوگرافی و ۳۰ فرد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. پارامترهای تن‌سنجی و آزمایشات بیوشیمیایی و سطح قطعه سیتوکراتین-۱۸ (CK-18) اندازه‌گیری شد. برای این افراد شاخص استئاتوز کبدی، ایندکس آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) نسبت به پلاکت (APRI)، شاخص کبد چرب، نمره BARD تشکیل شده از ۳ متغیر نسبت AST/ALT ≥0.8, BMI≥28 و وجود دیابت، نمره پیش‌بینی NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) که ترکیبی از ALT، پلاکت، قطعه (CK-18) و تری گلیسیرید (TG) و FIB-4 است، با استفاده از فرمول محاسبه شد.

**نتایج:** همان‌گونه که انتظار می‌رفت FIB-4 ارتباط معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد، ولی سایر سیستم‌های نمره‌دهی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** سیستم‌های نمره‌دهی مورد بررسی در مطالعه حاضر می‌توانند در پیش‌گویی NAFLD و NASH و وجود یا عدم وجود فیبرز کمک کننده باشند.

**واژگان کلیدی:** کبد چرب غیرالکلی، استئاتوهپاتیت غیرالکلی، سیتوکراتین ۱۸، سیستم‌های نمره‌دهی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶، صفحات ۶۵-۵۷

## مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی یک بیماری مزمن کبدی با طیفی وسیع از استئاتوز ساده و استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Nonalcoholic Steatohepatitis; NASH) تا سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما است [۲،۱]. در اکثر موارد بیماری کبد چرب غیرالکلی، یک بیماری خوش‌خیم و غیرپیش‌رونده به‌صورت استئاتوز ساده است. البته NASH فرم تهاجمی‌تر کبد چرب غیرالکلی است که توسط استئاتوز مشخص، آسیب کبدی، و التهاب لوبولار با یا بدون الگوی فیبروز مشخص می‌شود [۴،۳،۱]. میزان فراوانی کبد چرب غیرالکلی بسته به‌روش مورد استفاده جهت تشخیص در مناطق مختلف جهان متفاوت گزارش شده است.

در قسمت شمال ایران شیوع کبد چرب غیرالکلی و سندروم متابولیک به‌ترتیب ۴۳/۸ و ۲۹/۶ درصد گزارش شده است [۳]. در جنوب ایران میزان شیوع کشف شده با روش سونوگرافی در مطالعه سوادکوهی و همکاران ۳۲/۸ درصد بوده است [۵]. در یک مطالعه در ۲۰۱۰ میزان استئاتوهپاتیت غیرالکلی در سه منطقه جغرافیایی ایران ۴/۳ درصد پیش‌بینی شده است [۶]. حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران NASH مبتلا به سیروز تحت دریافت پیوند کبد قرار می‌گیرند و یا از عوارض مربوط به کبد می‌میرند [۷]. بنابراین، تشخیص بیماران مبتلا به NASH از استئاتوز ساده برای هدایت درمان و برای تعیین خطرات بالقوه پیشرفت از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. نمونه‌برداری از کبد، روش مرجع و استاندارد است؛ بااین‌حال، یک روش تهاجمی است و ممکن است دارای عوارض باشد. علاوه بر این، نمونه‌برداری از کبد تنها نمونه یک بخش کوچک از کبد است که ممکن است دارای خطای نمونه‌گیری باشد. با توجه به شیوع بالای کبد چرب غیرالکلی در جمعیت و وجود درصد پایین مبتلایان به NASH، بیوپسی کبد ممکن است برای بسیاری از این بیماران مناسب نباشد. بنابراین، به آزمون‌های غیرتهاجمی قابل اعتماد جهت تشخیص یا حذف فیبروز

[۱] کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی-بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان

[۲] استادیار، گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان

* **نشانی نویسنده مسئول:**

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، گروه بیوشیمی، فلاورجان

**تلفن:** ۰۹۱۳۱۰۲۲۲۷۸ **دورنویس:** ۰۳۱ ۳۷۴۲۰۱۳۴

**پست الکترونیک:** hnaieri@gmail.com

**تاریخ دریافت:** ۹۴/۴/۱۶ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۴/۸/۲۰



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

پیشرفته در راستای کاهش نیاز به بیوپسی کبد نیاز می‌باشد [۴]. از روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی سیستم‌های نمره‌دهی هستند. نمرات غیرتهاجمی برای پیش‌بینی دقیق استئاتوز کبدی از سوی پزشکان مورد درخواست هستند [۸]. چند سیستم نمره‌دهی براساس شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی ساده برای شناسایی استئاتوز و فیبروز پیشرفته در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) و سایر بیماری‌های کبدی ارائه شده است که نیاز به اعتبارسنجی خارجی دارد [۴]. در این پژوهش به بررسی چند سیستم نمره‌دهی پرداخته شده است: ۱- یکی از جدیدترین نمرات پیش‌بینی که ترکیبی از ALT، پلاکت، سیتوکراتین-۱۸ (CK-18) و تری گلیسیرید (TG) است، برای پیش‌بینی NASH از طریق رگرسیون لجستیک در بیماران NAFLD ابداع شده و از طریق فرمول شماره ۱ قابل محاسبه است [۱]. نمره پیشگوئی جدید این سیستم ۰/۳۶۴ بوده، حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگوئی مثبت و ئارزش پیشگویی منفی آن به‌ترتیب ۸۹، ۸۶، ۸۹ و ۸۹ درصد است [۱]:

(۱) -12.764 +0.075 × ALT (IU/L) + 0.013 × platelets ($\times 10^9$/L) + 0.012 ×CK-18 fragment levels (U/L) + 0.006 × TG (mg/dL).

۲- یکی دیگر از آنها ایندکس آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) نسبت به پلاکت (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; APRI) است. APRI می‌تواند یک جایگزین مناسب غیرتهاجمی برای تشخیص فیبروز وسیع و سیروز در بیماران هپاتیت C باشد [۴]. ارزش APRI کمتر یا مساوی ۰/۳ و یا ۰/۵ در فیبروز قابل توجه و سیروز است و مقدار بیشتر یا مساوی ۱/۵ نشان‌دهنده فیبروز قابل توجه است. در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مقدار APRI متناسب با درجه فیبروز، تمایل به افزایش نشان می‌دهد که می‌تواند برای تشخیص این بیماری مفید باشد [۱۰،۹]. APRI از فرمول شماره ۲ به‌دست می‌آید:

(۲) APRI =AST (IU/l)/ (upper limit of normal)/ platelet count ($\times 10^9$/l) ×100.

۳- شاخص کبد چرب (Fatty liver index score; FLI) یک پیش‌بینی ساده و دقیق از استئاتوز کبدی در جمعیت عمومی است. FLI یک الگوریتم براساس BMI، دور کمر، تری‌گلیسیرید و GGT در تشخیص استئاتوز کبدی است. این الگوریتم به‌منظور بررسی توسعه شاخص کبد چرب بوده، مقدار آن بین صفر و ۱۰۰ متفاوت است. FLI<۳۰ رد کبد چرب و FLI≥۶۰ تایید کبد چرب است [۸] و براساس فرمول شماره ۳ [۱۱،۸]، یا فرمول شماره ۴ قابل محاسبه است [۸]:

(۳) $FLI = (e^{0.953\times\log e\ (\text{triglycerides}) + 0.139\times\text{BMI} + 0.718\times\log e\ (\text{ggt}) + 0.053\times\text{waist circumference} - 15.745}/(1+e^{0.953\times\log e\ (\text{triglycerides}) + 0.139\times\text{BMI} + 0.718\times\log e\ (\text{ggt}) + 0.053\times\text{waist circumference} - 15.745})\times 100$

Fatty liver index score (13)

$$P = \frac{e^{0.953\times\log_e(\text{triglycerides (mg/dL)}) + 0.139\times\text{BMI} + 0.718\times\log_e(\gamma\text{GT(u/L)}) + 0.053\times\text{waist (cm)} - 15.745}}{1 + e^{0.953\times\log_e(\text{triglycerides (mg/dL)}) + 0.139\times\text{BMI} + 0.718\times\log_e(\gamma\text{GT (u/L)}) + 0.053\times\text{waist (cm)} - 15.745}}$$

۴- شاخص استئاتوز کبدی (Hepatic steatosis index;HSI) از فرمول زیر قابل محاسبه است:

$$P = \frac{e^{0.315\times\text{BMI} + 2.421\times\text{ALT-to-AST ratio} + 0.630\times\text{Diabetes Mellitus (yes = 1/no = 0)} - 9.960}}{1 + e^{0.315\times\text{BMI} + 2.421\times\text{ALT-to-AST ratio} + 0.630\times\text{Diabetes Mellitus (yes = 1/no = 0)} - 9.960}}$$

مقادیر HSI کمتر از۳۰/۰ و یا کمتر از ۳۶/۰، رد کبد چرب غیرالکلی با حساسیت ۹۳/۱ درصد و یا تشخیص کبد چرب غیرالکلی با ویژگی ۹۲/۴ درصد است [۱۲]. روش دیگر محاسبه شاخص استئاتوز کبدی (فرمول شماره ۵) توسط Lee و همکاران در ۲۰۱۰ ارایه شده است [۱۳].

(۵)HSI=8× (ALT/AST ratio) +BMI(+2, if female+-2, if diabetes mellitus).

۵- نمره BARD از ۳ متغیر تشکیل شده است: نسبت AST/ALT≥0.8 ۲- نمره؛ BMI≥۲۸ ۱- نمره؛ و وجود دیابت ۱ نمره. محدوده نمره ممکن از ۰ تا ۴ امتیاز متغیر باشد [۳]. نمرات BARD برابر ۰ یا ۱ از ارزش پیشگویی منفی بالا (۹۶ درصد) برای فیبروز پیشرفته برخوردار است. حد Cut off برای آن کمتر از ۲ در نظر گرفته شده است [۴].

۶- شاخص FIB-4 با استفاده از فرمول شماره ۶ محاسبه می‌شود:

(۶) FIB-4= Age [yr] ×AST [U/L])/ ((PLT [$10^9$/ L]) × (ALT [U/L])$^{1/2}$)

مبنای نظری برای این شاخص قبلا توصیف شده است و پای‌بند به



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

سه منطق زیر است: ۱) سن مربوط به طول مدت بیماری است و با فیبروز شدید همراه است؛ ۲) افزایش در AST بیشتر از ALT است، کلیرانس AST نسبت به ALT با تاخیر بیشتری انجام می‌شود و هرچه فیبروز پیشرفته‌تر باشد آسیب به میتوکندری بیشتر است؛ و ۳) ترومبوسیتوپنی که به‌دلایل زیر اتفاق می‌افتد: الف) با پیشرفت فیبروز و بدترشدن فشارخون پورتال پلاکت‌ها در طحال بزرگ از بین می‌روند؛ و ب) کاهش تولید Thrombopoietin توسط سلول‌های کبدی. نتایج FIB-4 به‌صورت زیر تفسیر می‌شود: FIB-4 کمتر از ۱/۴۵ عدم وجود سیروز؛ اعداد بین ۱/۴۵ تا ۳/۲۵ نامعین؛ و اعداد بالاتر از ۳/۲۵ نشان‌دهنده سیروز می‌باشد [۱۴]. هدف از این مطالعه مقایسه عملکرد تشخیصی تعدادی از تست‌های غیرتهاجمی ساده در شناسایی کبد چرب غیرالکلی در گروهی از افراد اثبات شده با سونوگرافی است.

## مواد و روش‌ها

برای انجام مطالعه مورد-شاهدی حاضر از میان افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی اصفهان در بازه زمانی بهمن ۱۳۹۲ تا آبان ۱۳۹۳، افراد میانسال زن و مرد دارای اضافه وزن که تظاهر بارزی از بیماری کبدی، سابقه‌ای از هپاتیت B و C، مصرف استروئید، الکل، دیابت، حاملگی، هیپوتیروئیدی، نارسائی کلیوی، فشارخون، بیماری‌های قلبی-عروقی و مصرف دخانیات نداشتند و قبلا مورد درمان برای کبد چرب قرار نگرفته بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. جهت رعایت موازین اخلاقی افراد در جریان چگونگی انجام کار و دلایل آن به‌صورت شفاهی قرار گرفتند و درصورت داشتن رضایت کامل برای هر فرد پرسشنامه عمومی و پزشکی شامل سابقه بیماری، مصرف دارو و غیره تکمیل شد. سپس، جهت انجام سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی معرفی شدند. از ۵۱ بیمار زن و مرد که سونوگرافی آنها وجود کبد چرب را تایید نمود، نمونه خون با رعایت ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی جهت انجام تست‌های بیوشیمی و شمارش پلاکت گرفته شد. داده‌های تن‌سنجی مانند قد، وزن، اندازه دور کمر، دور مچ، دور باسن اندازه‌گیری شد. BMI با استفاده از فرمول (تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به مترمربع) و نسبت دور کمر به باسن (WHR) به‌دست آمد. در مطالعه حاضر برای تشخیص کبد چرب از روش سونوگرافی استفاده شد؛ زیرا اگرچه بیوپسی کبد استاندارد مرجع برای مرحله‌بندی بیماری و استاندارد طلایی برای تشخیص بافت‌شناسی کبد در بیماران مبتلا به NAFLD است، دارای محدودیت‌های نیز هست؛ ازجمله اینکه گران و تهاجمی است، دارای خطاهای مربوط به نمونه‌برداری بوده و انجام آن با برخی عوارض و به‌طور نادر با خطر مرگ‌ومیر همراه است [۱۸]. آزمایشات FBS, Chol, TG, HDL, LDL, AST, ALT, ALK, GGT, α-Amylase, Alb با کیت‌های شرکت پارس آزمون در همان روز با دستگاه Biotechnica مدل BT3500 ساخت کشور ایتالیا در یک آزمایشگاه انجام شد. در ابتدا غربالگری از نظر HBS-Ag و HCV antibody انجام شد و سرم بیماران پس از سانتریفوژ جهت بررسی CK-18 در ۳۲- درجه نگهداری شد. گروه شاهد نیز از میان افراد همسان‌سازی شده از نظر سن و جنس با گروه آزمون انتخاب شدند. شرط ورود این افراد به پژوهش، تشخیص کبد سالم توسط سونوگرافی و سطح طبیعی آنزیم‌های کبدی بود. سیتوکراتین ۱۸ فراگمنت-۳۰ با استفاده از روش الایزا، و کیت تجاری M30-apoptosense ELISA kit شرکت PEVIVA از کشور سوئد اندازه‌گیری شد. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹ انجام گرفت. تمام متغیرهای کمی به‌صورت میانگین و خطای استاندارد و متغیرهای کیفی به‌صورت تعداد و درصد بیان گردیدند. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی از آزمون‌های t و ANOVA استفاده گردید و برای انجام آزمون تعقیبی از Tukey استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌دار آماری به‌صورت $P<۰/۰۵$ تعریف گردید.

## نتایج

این مطالعه ۵۱ نفر از افراد بزرگسال با میانگین سنی ۱۰/۲±۳۷/۵ سال مبتلا به NAFLD که ۸ نفر آنها (۱۵/۷ درصد) زن بودند، و ۳۰ نفر از افراد سالم با میانگین سنی ۱۱/۲±۳۶/۵ سال که ۶ نفر آنها (۲۰/۰ درصد) زن بودند را شامل می‌شد. آزمون مجذور کای نشان داد که توزیع فراوانی جنس بین دو گروه اختلاف معنی‌دار ندارد ($P=۰/۶۲$). نمایه توده بدن (BMI) در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به‌طور معنی‌داری ($P=۰/۰۰۲$) بیشتر از افراد سالم بود (جدول شماره ۱). آنالیز رگرسیون لجستیک نشان داد از میان فاکتورهای تن‌سنجی بهترین معیار پیشگوئی کننده کبد چرب، دور کمر می‌باشد که نمودی از چاقی شکمی است (OR:1/71; 95% CL1/23-3/74). میانگین گلوکز خون ناشتا به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود ($P=۰/۰۱$)، ولی در هر دو گروه در محدوده طبیعی بود. میانگین تری‌گلیسرید ($P=۰/۰۴$) و نسبت HDL/LDL ($P=۰/۰۳$) در گروه کبدچرب به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود. میانگین HDL در گروه کبدچرب به‌طور معنی‌داری ($P=۰/۰۴$) پایین‌تر از افراد سالم بود. میانگین کلسترول نیز در گروه کبد چرب غیرالکلی



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

بالاتر از افراد سالم بود ولی این اختلاف معنی‌دار نبود (P=۰/۲۹). میانگین LDL هم تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت (P=۰/۴۱). میانگین آسپارتات آمینوترانسفراز (P=۰/۰۴)، آلانین آمینوترانسفراز (P=۰/۰۰۲)، AST/ALT (P<۰/۰۰۱)، گاما گلو-تامین ترانسفراز (P<۰/۰۰۱) در مبتلایان به کبد چرب به‌طور معنی‌داری بیشتر از افراد سالم بود، اما میانگین آلبومین (P=۰/۸۱)، آلکالن فسفاتاز (P=۰/۱۶) و آمیلاز (P=۰/۰۷) بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. میزان سیتوکراتین ۱۸ به‌عنوان مارکر آپوپتوز در بیماران کبد چرب، به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود (P=۰/۰۰۵) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین سن، جنس و متغیرهای تن‌سنجی در دو گروه مطالعه

| متغیر | NAFLD | شاهد | P |
|---|---|---|---|
| جنس(مرد/زن) | ۸/۴۳ | ۶/۲۴ | ۰/۶۲ |
| سن (سال) | ۳۷/۵±۱۰/۲ | ۳۶/۵±۱۱/۲ | ۰/۶۸ |
| وزن (kg) | ۸۵/۹±۱۰/۳ | ۷۷/۹±۱۲/۳ | *۰/۰۰۲ |
| BMI ($kg/m^2$) | ۲۸/۵۳±۲/۸۱ | ۲۶/۳۶±۳/۱ | *۰/۰۰۲ |
| طول قد (سانتی‌متر) | ۱۷۳/۶±۸/۲ | ۱۷۱/۷±۸/۸ | ۰/۳۳ |
| دور کمر (سانتی‌متر) | ۱۰۱/۵±۶/۸ | ۹۵/۲±۷/۴ | *<۰/۰۰۱ |
| دور باسن (سانتی‌متر) | ۱۰۹/۲±۵/۲ | ۱۰۵/۴±۶/۳ | *۰/۰۰۴ |
| دور کمر به باسن (WHR) | ۱/۰۷±۰/۰۵۷ | ۱/۱۱±۰/۰۷۹ | *۰/۰۰۴ |

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین قند و پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبد در دو گروه مطالعه

| متغیر | NAFLD | شاهد | P |
|---|---|---|---|
| FBS (mg/dL) | ۹۲/۵±۹/۹ | ۸۶/۴±۱۰/۳ | *۰/۰۱ |
| Total cholesterol (mg/dL) | ۱۸۶/۹±۳۱/۷ | ۱۸۲/۹±۲۵/۹ | ۰/۲۹ |
| Triglyceride (mg/dL) | ۱۵۷/۷±۵۰/۵ | ۱۳۰/۲±۲۲/۰ | *۰/۰۴ |
| LDL (mg/dL) | ۱۱۰/۳±۲۲/۷ | ۱۱۲/۰±۲۲/۰ | ۰/۴۱ |
| HDL (mg/dL) | ۴۲/۹±۱۱/۷ | ۵۱/۵±۲۵/۵ | *۰/۰۴ |
| HDL/LDL | ۰/۳۹۱±۰/۷۷ | ۰/۵۴±۰/۱۰۷ | *۰/۰۳ |
| AST (IU/L) | ۳۱/۴±۱۵/۵ | ۲۵/۳±۱۵/۹ | *۰/۰۴ |
| ALT (IU/L) | ۵۲/۴±۴۱/۹ | ۲۷/۹±۱۲/۱ | *۰/۰۰۲ |
| GGT( IU/L) | ۴۳/۳±۲۰/۸ | ۲۱/۱±۱۱/۹ | *<۰/۰۰۱ |
| Amylase (IU/L) | ۶۲/۷±۲۰/۷ | ۷۲/۴±۲۶/۷ | ۰/۰۷ |
| ALK (IU/L) | ۲۴۵/۳±۲۰۲/۴ | ۲۰۵/۵±۱۱۷/۵ | ۰/۱۶ |
| Albumin (mg/dL) | ۴/۷۲±۰/۳۳ | ۴/۷۳±۰/۲۸ | ۰/۸۱ |
| AST/ALT | ۰/۶۸±۰/۲۹ | ۰/۸۸±۰/۴۸ | *<۰/۰۰۱ |
| Ck18 (U/L) | ۲۴۳/۵±۱۴۰/۴ | ۱۴۷/۳±۳۳/۶ | *۰/۰۰۵ |

جدول شماره ۳- نتایج نمرات موجود برای پیش‌بینی تشخیص کبد چرب غیرالکلی

| متغیر | گروه A میانگین (انحراف معیار) | گروه B میانگین (انحراف معیار) | گروه C میانگین (انحراف معیار) | P1 | P2 | P3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FLI (fatty liver index) | (۱۱/۳)۶۸/۳ | (۴/۱۸)۶۰/۶ | (۳/۸۷)۴۲/۸۹ | ۰/۱۸ | *<۰/۰۰۱ | *۰/۰۳ |
| HIS (Hepatic steatosis index) | (۱/۲۸)۹۳/۲۷ | (۳/۶۸)۸۳/۱۷ | (۴/۰۷)۷۲/۸۲ | *۰/۳۸۰ | *<۰/۰۰۱ | *۰/۰۳۷ |
| AST×PLT×CK18 | (۰/۸۲)۰/۴۲ | (۰/۳۰)–۵/۰ | (۰/۲۳)–۵/۲ | *۰/۸۰ | *<۰/۱۰۰ | *<۰/۰۰۱ |
| FIB4 | (۰/۰۷)۰/۷۶ | (۰/۰۳)۰/۶۲ | (۰/۳۷)۰/۷۳ | ۰/۱۸ | ۰/۷۳ | ۰/۳۰ |
| PARI | (۰/۰۴)–۰/۴۷ | (۰/۰۲)–۰/۲۶ | (۰/۰۲)–۰/۳۱ | *۰/۰۱ | *۰/۰۴ | ۰/۳۶۵ |

P1 (گروه سونو مثبت و آنزیم بالا با گروه فقط سونو مثبت)، P2 (گروه سونو مثبت و آنزیم بالا با گروه نرمال)، P3 (گروه سونو مثبت با گروه نرمال)

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

همان‌طور که در جدول شماره ۳ نشان داده شده است، بیماران به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول: سونوگرافی آنها وجود کبد چرب را نشان داده و هم‌چنین سطح آنزیم ALT کبدی و یا سطح AST و ALT هردو بالا هستند (گروه A)؛ گروه دوم: سونوگرافی آنها کبد چرب را نشان داده، ولی سطوح آنزیمی آنها طبیعی بود (گروه B)؛ و گروه شاهد: سونوگرافی و سطوح آنزیمی آن‌ها هردو طبیعی بود (گروه C). در این سه گروه نمرات پیشگویی به تفکیک محاسبه شد. نمره پیشگویی جدید و APRI در این مطالعه تفاوت معنی‌دار بین سه گروه نشان داد. همان‌طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌کنیم و قابل انتظار است هردو گروه اول و دوم میزان FLI بیشتر از ۶۰ است و در گروه شاهد به‌طور معنی‌دار کمتراست. در این مطالعه HSI از فرمول دوم محاسبه شد و تفاوت معنی‌دار در مقادیر HSI بین سه گروه مشاهده شد. نمره BARD اکثر افراد مورد مطالعه ۱ بود، زیرا هیچ‌کدام مبتلا به دیابت نبودند و میانگین نسبت AST/ALT آنها کمتر از ۰/۸ بود. هم‌چنین، در این مطالعه میانگین نمرات فیبروز ۰/۷۶ بود (عدم وجود فیبروز) و تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۳).

## بحث

پژوهش حاضر به ارزیابی چند سیستم نمره‌دهی شامل نمره پیشگویی جدید (AST×PLT×CK18)، APRI، شاخص کبد چرب، شاخص استئاتوز کبدی، BARD و FIB4 پرداخته و نشان داد که این سیستم‌ها می‌توانند در تشخیص کبد چرب غیر-الکلی به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی سودمند باشند. مطالعات متعددی با پانل‌های مختلف غیرتهاجمی برای پیش‌بینی و یا تشخیص NASH انجام شده است. در مطالعه Coa و همکاران (۲۰۱۳) یک سیستم نمره‌دهی جدید که شامل ALT، پلاکت، قطعات CK-18 و TG بود برای تشخیص NASH در بیماران کبد چرب غیرالکلی به‌کار گرفته شد و دقت تشخیص این مدل بهتر از استفاده از قطعات CK-18، ALT، پلاکت یا TG به-تنهایی بود. سطح تشخیص سیستم ۰/۳۶۱، حساسیت آن ۸۹ درصد و ویژگی آن ۸۶ درصد بود. بنابراین، این مدل می‌توانست به‌عنوان یک آزمون غیرتهاجمی نوظهور جایگزینی برای بیوپسی کبد در تشخیص NASH درنظر گرفته شود [۱]. این پانل در مطالعه حاضر در هر سه گروه از بیماران ما تفاوت معنی‌داری را نشان داد. FIB-4 عبارت است از ۴ نمره شامل سن، میزان AST، میزان ALT و شمارش پلاکت‌ها که در بزرگسالان مبتلا به NAFLD به‌عنوان روشی غیرتهاجمی تشخیص فیبروز بهتر از سایر روش‌ها بوده است [۱۵]. در یک پژوهش منتشر شده در سال ۲۰۱۲ در کودکان مبتلا به NAFLD تاییدشده با بیوپسی، FIB-4 بالاترین دقت تشخیصی را در میان سایر نمرات غیرتهاجمی فیبروز کبدی در افتراق فیبروز قابل توجه (مرحله ۲ یا بیشتر) از فیبروز خفیف نشان داد [۱۶]. ارزیابی FIB-4 در بیماران کبد چرب در ژاپن سطح زیرمنحنی ۰/۸۷ را نشان داد [۱۷]. FIB-4 در بیماران با HCV و شروع درمان با داروهای ضد ویروسی بررسی شده و به-عنوان یک نشان‌گر غیرتهاجمی مورد استفاده برای تشخیص وجود فیبروز کبد در مبتلایان به HCV معتبر است [۱۴،۱۸]. در مطالعه Shokla و همکاران یک نمره با استفاده از نشان‌گر ساده از جمله GGT، آپوA1، و پلاکت بررسی شد و نشان داد که با عدم وجود فیبروز کبد در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در ارتباط است [۱۹]. HSI ابزاری ساده و کارآمد برای غربال‌گری NAFLD است و این امکان را فراهم می‌سازد که افراد نیازمند به اصلاح شیوه زندگی و کاندید برای اولتراسونوگرافی با آن مشخص شوند. در مطالعه Lee و همکاران سطح زیر منحنی آن ۰/۸۱۲ بوده است [۱۳]. FLI توسط Bedogni و همکاران به‌عنوان یک تست ساده و دقیق در پیش بینی استئاتوز کبدی در جمعیت عمومی معرفی شد و بر اساس یک الگوریتم پیچیده با استفاده از تست‌های ساده و با دقت ۸۴ درصد می‌تواند کبد چرب را پیش‌گویی نماید [۲۰،۱۱]. در مطالعه McPherson و همکاران APRI، BARD، FIB-4 و ALT/AST در بیماران کبد چرب غیرالکلی مورد بررسی قرار گرفت و سطح زیر منحنی برای BARD برابر ۰/۷۷ و برای APRI برابر ۰/۶۷ به‌دست آمد. هم‌چنین، مطالعه ایشان نشان داد که نسبت FIB-4 و ALT/AST نمرات قابل اعتمادی برای فیبروز هستند [۴]. NAFLD یک اپیدمی مهم و چالش‌برانگیز است. روش‌های غیرتهاجمی دقیق جدید که قابل اعتماد و به‌راحتی در دسترس باشد تا حد زیادی به‌منظور تعیین نیاز استراتژی درمان، پاسخ به درمان و پیش‌آگهی مورد نیاز است. روش‌های تشخیص متعددی برای تشخیص FLD وجود دارند که برخی از آن‌ها عبارت‌اند از: تاریخچه بیماری، تجزیه و تحلیل بیوشیمی، تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی (بیوپسی کبد) و روش‌های تصویربرداری مثل سونوگرافی، الاستوگرافی گذرا ( Transient Elastography; TE)، ام‌آرآی و سی‌تی اسکن [۲۱]. با توجه به مراجعه تعداد زیادی از بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی که برای ارزیابی به درمانگاه مراجعه می‌نمایند، استفاده از آزمایشات غیرتهاجمی می‌تواند باعث کاهش قابل ملاحظه انجام بیوبسی و



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

صرفه‌جویی در هزینه‌ها شود. بنابراین، به‌نظر می‌رسد بیوپسی کبد برای تمام بیمارانی که نمره آزمایشات غیرتهاجمی آنها بالاتر از حد Cut off بوده و نیز برای افرادی که در آنها تشخیص قطعی وجود ندارد و یا مشکوک به یک بیماری دیگر همراه هستند، مناسب است [۲۲]. مطالعات اخیر نشان داده که بیماران مبتلا به استئاتوز ساده ممکن است به NASH پیشرفت نمایند [۱]. مطالعات طولی بلندمدت نشان می‌دهد که بیماران NASH مرگ-ومیر بالاتری دارند و در مقایسه با بیماران با استئاتوز ساده به احتمال بیشتر به عوارض مرتبط به کبد مبتلا می‌شود. ازآنجاکه هیچ سطحی از ALT برای پیش‌بینی بهینه NASH و فیبروز پیشرفته وجود ندارد [۲۴،۲۳]، تشخیص سریع و دقیق NASH و پیگیری منظم در پیش‌بینی توسعه کبد چرب غیرالکلی ضروری به‌نظر می-رسد. تجزیه‌وتحلیل روابط بین نشانگرهای زیستی بالینی و کبد چرب غیرالکلی در تعدادی از مطالعات انجام شده است [۲۵]. سونوگرافی یک روش غیرتهاجمی، ارزان و به‌طور گسترده در دسترس، برای تشخیص استئاتوز کبدی با حساسیت مفید از ۹۴-۶۰ درصد و ویژگی از ۹۵-۶۶ درصد است؛ هم‌چنین، منجر به برآورد ذهنی از نفوذ چربی در کبد در یک سیستم نمره‌دهی سه‌نقطه‌ای یا بیشتر (خفیف، متوسط و شدید) می‌شود. این روش دارای محدودیت‌هایی از جمله حساسیت کم برای استئاتوز خفیف، ناتوانی برای افتراق فیبروز خفیف از استئاتوز و عدم تعیین دقیق کمیت نفوذ چربی و وابستگی آن به اپراتور و نظر مشاهده‌گر تا ۷۲ درصد و هم‌چنین کاربرد کم برای بیماران چاق و کسانی که بیش‌ازحد گاز در روده دارند، می‌باشد [۲۶،۲۷]. الاستوگرافی گذرا یک ابزار جدید است که برای مطالعه غیرتهاجمی سفتی کبد طراحی شده، ولی در تشخیص کبد چرب غیرالکلی نتایج متضاد را مستند کرده است. عیب TE این است که در افراد با BMI بالا موارد اشتباه آن زیاد است، زیرا انجام TE در مورد افراد چاق دشوار است؛ چربی زیرجلدی بافت با کاهش نفوذ امواج الاستیک، سبب کاهش میزان موفقیت انجام آن می‌شود [۲۶،۲۷،۲۸]. با درنظر گرفتن عملکرد تشخیصی پارامترهای غیرتهاجمی مختلف برای تشخیص فیبروز کبد در NAFLD، محققان سعی در تدوین و فرموله کردن مدارک الگوریتم ترتیبی، انتخاب ابزار تشخیصی دارای بهترین عملکرد تشخیصی، و کاهش موارد مثبت و منفی کاذب دارند [۲۷]. در مطالعه حاضر دور کمر و BMI قوی‌ترین پیش‌بینی از کبد چرب را نشان داد (OR=۱/۱۷۱) که این یافته به شدت از این فرضیه که چاقی مسئول اصلی بیماری کبد چرب است، پشتیبانی می‌نماید. این یافته با یافته‌های Bedogni و همکاران مشابهت دارد [۱۸]. بیان شده است که میزان بالاتر چربی تنه و چربی داخل شکمی، نشان‌دهنده پتانسیل خطر بیشتر ابتلا به کبد چرب غیرالکلی در نوجوانان چاق است، زیرا مشاهده شده است که تری‌گلیسیرید بالا و چربی تنه در نوجوانان چاق مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دو برابر بیشتر از همتایان سالم آنهاست [۲۹]. یافته‌های این مطالعات نشان می‌دهد که سیتوکراتین-۱۸ فراگمنت M30 در بیماران با اضافه وزن و نه چاقی مفرط و درجات پایین کبد چرب (گرید I) می‌تواند ابزار مناسبی برای غربال‌گری افراد NAFLD باشد. هم‌چنین، بیان شده است که بین CK-18 با AST، ALT، GGT، ALK رابطه مستقیم و قوی وجود داشته و بین CK-18 و آمیلاز و AST/ALT رابطه معکوس وجود دارد [۳۰]. نتایج نشان می‌دهد که بیماران دارای NASH سطوح بالاتری از قطعه CK-18 دارند که با شدت استئاتوز، بالونی، التهاب لوبولار و مرحله فیبروز در بیماران کبد چرب غیرالکلی همبستگی نشان می‌دهد. هم‌چنین، قطعه CK-18 سرم می‌تواند به-عنوان یک نشانگر برای پیش‌بینی شدت کبد چرب غیرالکلی عمل نماید، ولی مطالعه Coa و همکاران نشان داد که نشانگر آپوپتوز به‌تنهایی نمی‌تواند به اندازه کافی جهت پیش‌بینی NASH دقیق باشد، زیرا آپوپتوز تنها یکی از مکانیسم‌های پیچیده NASH است [۱]. Feldstein و همکاران از اندازه‌گیری سطح قطعه CK-18 در خون، به‌عنوان یک مارکر آپوپتوز سلول‌های کبدی و یک تست قابل اعتماد برای تشخیص NASH در کودکان مشکوک به NAFLD استفاده کردند. نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که سطح سیتوکراتین-۱۸ پلاسما به‌مقدار فراوانی در کودکان مبتلا به NASH در مقایسه با استئاتوز کبدی بالاتر است، CK-18 دارای دقت بسیار عالی برای تشخیص NASH در بیوپسی بوده، و سطح CK-18 با ویژگی‌های اصلی بافت‌شناسی از NASH، NAS و مرحله فیبروز مرتبط می‌باشد [۲۳]. چند گروه تحقیقاتی دقت و صحت قطعات CK-18 برای پیش‌بینی حضور NASH در افراد بزرگسال را مورد بررسی قرار داده و نتیجه گرفته‌اند که سطح CK-18 به‌عنوان تنها آزمون غیرتهاجمی و امیدوارکننده‌ترین تست برای تشخیص NASH بزرگسالان و برای تشخیص و مدیریت کبد چرب غیرالکلی است [۳۱،۲۵،۱۵،۲]. محدودیت ما در این مطالعه عدم استفاده از بیوپسی کبد به‌عنوان روش استاندارد و در نتیجه عدم توانایی تشخیص بین NAFLD و NASH بود. و تشخیص NAFLD توسط سونوگرافی داده شد. محدودیت دیگر بررسی تعداد کم بیماران به‌علت هزینه‌ها بود.

## نتیجه گیری

سیستم‌های نمره‌دهی مورد بررسی در مطالعه حاضر



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

FIB4، APRI، HIS، FLI و سیستم نمره‌دهی جدید شامل ALT، PLT، TG و CK18) می‌توانند در پیش‌گویی NAFLD و NASH و وجود یا عدم وجود فیبرز حتی در بیماران با مرحله یک و دو کمک‌کننده باشند.

**تشکر و قدردانی**

با تشکر از دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان و سرکار خانم دکتر رازی و مدیریت و پرسنل آزمایشگاه شهید صدوقی اصفهان که نهایت همکاری با این پروژه را داشتند.

## *References:*

[1] Cao W, Zhao C, Shen C, Wang Y. Cytokeratin 18, Alanine Aminotransferase, Platelets and Triglycerides Predict the Presence of Nonalcoholic Steatohepatitis. ***PloS One*** 2013; 8(12): e82092.

[2] Amirkalali B, Poustchib H, Keyvani H, Khansari MR, Ajdarkosh H, Maadi M, et al. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Predictors in North of Iran. ***Iran J Public Health*** 2014; 43(9): 1275-83.

[3] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. ***Hepatol*** 2012; 55(6): 2005-23.

[4] McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. ***Gut*** 2010; 59(9): 1265-9.

[5] Savadkoohi F, Hosseini Tabatabaei MT, Shahabi Nezhad S. The frequency of fatty liver in sonography of patients without liver diseases background and its correlation with blood cholesterol and triglyceride. ***Zahedan Univ Med Sci*** 2003; 5(2): 9-15.

[6] Sohrabpour A, Rezvan H, Amini-Kafiabad S, Dayhim M, Merat S, Pourshams A. Prevalence of Nonalcoholic Steato hepatitis in Iran: A Population based Study. ***Middle East J Digestive Dis*** 2010; 2(1): 14-9.

[7] McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. ***Clin Liver Dis*** 2004; 8(3): 521-33.

[8] Koot GP, van der Baan-Slootweg OH, Bohte A E, Nederveen AJ, van Werven JR, Merkus MP, et al. Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children. ***Obesity*** 2013; 21(3): 583-90.

[9] Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Voráckova F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. ***Ann Hepatol*** 2008; 7(4): 350-7.

[10] Yang HR. Noninvasive diagnosis of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. ***Korean J Pediatrics*** 2013; 56(2): 45-51.

[11] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. ***BMC Gastroenterol*** 2006; 2: 6-33.

[12] Francque SM, Verrijken A, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Pelckmans P, et al. Noninvasive assessment of nonalcoholic fatty liver disease in obese or overweight patients. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2012; 10(10): 1162-8.

[13] Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. ***Dig Liver Dis*** 2010; 42(7): 503-8.

[14] Mascolini M. FIB-4 Predicts Major Liver Complications and Death in HCV+ People Starting ART. ***20th International AIDS Conference***, 2014 July 20-25. Melbourne, Australia

[15] Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2009; 7(10): 1104-12

[16] Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, Seo JK. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver. ***World J Gastroenterol*** 2012; 18(13): 1525-30.

[17] Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. ***BMC Gastroenterol*** 2012; 12(1): 2.

[18] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. ***Hepatology*** 2007; 46(1): 32-6.

[19] Shukla A, Kapileswar S, Gogtay N, Joshi A, Dhore P, Shah C, et al. Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease***. Indian J Astroenterol*** 2015; 34(4): 281–5.

[20] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. ***BMC Gastroenterol*** 2006; 6: 33.

[21] Razavizade M, Jamali R, Arj A, Talari H. Serum parameters predict the severity of

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]

ultrasonographic findings in non-alcoholicfatty liver disease. ***Hepatobiliary Pancreatic Dis Int*** 2012; 11(5): 513-20.
[22] Feldstein AE. Wieckowska A, Lopez AR, Liu Yao C, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. ***Hepatology*** 2009; 50(4): 1072-8.
[23] Feldstein AE, Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum Cytokeratin-18 Fragment Levels Are Useful Biomarkers for Nonalcoholic Steatohepatitis in Children. ***Am J Gastroenterol*** 2013; 108(9): 1526-31.
[24] Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Pedictive value of ALT level for nonalcoholic steatohepatitis(NASH) and advance fibrosis in Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). ***Liver International*** 2013; 33(9): 1398-405.
[25] Diab DL, Yerian L, Schauer P, Kashyap SR, Lopez R, Hazen SL, et al. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2008; 6(11): 1249-54.
[26] Jamali R**.** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Diagnosis and Evaluation of Disease Severity. ***Thrita*** 2013; 2(4): 43-51.
[27] Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease–availability and accuracy of non-invasive methods. ***Alimentary Pharmacol Therapeutics*** 2013; 37(4): 392-400.
[28] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. 2012. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. ***Hepatology*** 55(6): 2005-23
[29] Monteiro PA, Mota J, Silveira LS, Cayres SU, Antunes B, Fernandes RA, et al. Morphological and metabolic determinants of nonalcoholic fatty liver disease in obese youth: a pilot study. ***BMC Res Notes*** 2013; 6(1): 89.
[30] Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18–the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. ***Alimentary Pharmacol Therapeutics*** 2009; 30(11-12): 1103-09.
[31] Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. Seminars in liver disease. ***Hepatology*** 2008; 28(4): 386.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-09 ]