

RECOMMENDATIONS

From this study, we recommended early detection of cirrhotic patients who have high GA/HbA1c ratio because they are more liable for development of esophageal varices and hence, more frequent endoscopic follow up for those patients would be indicated however, further studies in the future with higher number of patients will be needed to determine the presence or absence of a relationship between GA/HbA1c ratio and the risk of bleeding among cirrhotic patients with esophageal varices.

REFERENCES

1. Garcia-Tsao G. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil textbook of medicine. 24thed. Vol 2. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. 1140-9.
2. Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214:199-210.
3. Hammel P1, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Fléjou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct . *N Engl J Med* 2001; 344: 418 –23 .
4. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss . *Hepatology* 2004 ; 39 : 1647 –54 .
5. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5 - year follow - up of 150 patients . *Hepatology* 2009; 49: 729 –38.
6. Iredale JP, Guha IN. The evolution of cirrhosis. In: Rodés J, Benhamou J-P, Blei A, Reichen J, Rizzetto M (eds). Textbook of hepatology from basic science to clinical practice. 3rd edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. 583-9.
7. Crawford JM. Liver and biliary tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7thed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 877-938.
8. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (eds). Diseases of the liver and biliary system. 12thed. London: Blackwell Science; 2011. 120–37.
9. Gines P , Quintero E , Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122 - 8.
10. Yee HF, Lidofsky SD. Acute liver failure. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7thed. Philadelphia: Saunders; 2002. 1567-74.
11. American College of Radiology, Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. Liver lesion characterization. Reston: American College of Radiology; 2002.
12. Lomas DJ. The liver. In: Grainger RG, Allison DJ (eds). Grainger and Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging. 4thed. London, England: Churchill Livingstone; 2001. 1247-8.
13. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, Kim Y, Fujita T, Okazaki H, et al. Viral induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 591-6.

References

14. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56(7):968-73.
15. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009 ; 49: 1017 –44.
16. Runyon BA. Ascites. In: Schiff L, Schiff ER (eds). *Diseases of the liver*. Philadelphia : Lippincott Company; 1993. 990 – 1015 .
17. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217 –31.
18. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus - related cirrhosis: a study of 200 patients . *J Hepatol* 2004; 40: 823 30.
19. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007; 56 : 1310 –8.
20. Ruiz - del - Arbol L, Monescillo A , Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439 –47 .
21. Gines A , Escorsell A , Gines P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites . *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 229 –36 .
22. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:2022–33.
23. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009;15: 5505–10.
24. Eroglu Y, Byrne WJ. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27:401–14.
25. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009; 39: 419–37.
26. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156–65
27. Rodriguez - Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome — a liver - induced lung vascular disorder . *New Engl J Med* 2008 ; 358 : 2378 –87 .
28. Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Hepatol Res* 2009; 39:1020–2.
29. Rodri'guez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome— a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358:2378–87.

References

30. Singh C, Sager JS. Pulmonary complications of cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009;93:871–83.
31. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:145–50.
32. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short - term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7: 660 –4.
33. McIntyre N. The child-turcotte and child-pugh classification. In: Reichen J, Poupon RE (eds). *Surrogate markers to assess efficacy of treatment in chronic liver disease*. London: Kluwer Academic Publishers; 1996. 69.
34. Olthoff KM, Brown RS, Delmonico FL, Freeman RB, McDiarmid SV, Merion RM, et al. Summary report of a national conference: evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : A6 –22.
35. Kogure T, Ueno Y, Kawagishi N, Kanno N, Yamagiwa Y, Fukushima K, et al. The model for end-stage liver disease score is useful for predicting economic outcomes in adult cases of living donor liver transplantation. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1023–4.
36. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-71.
37. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list . *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1018 –26.
38. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1): 3-25.
39. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217-31.
40. Moore KL, Dalley AF. *Clinically oriented anatomy*. 4thed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
41. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: Anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39(2):280-3.
42. Pagliaro L, D’Amico G, Pasta L. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Bosch J, Groszmann RJ (eds). *Portal hypertension: Pathophysiology and treatment*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2005. 72-92.
43. Molino G, Avagnina P, Belforte G, Bircher J. Assessment of the hepatic circulation in humans: new concepts based on evidence derived from a D-sorbitol clearance method. *J Lab Clin Med* 2004; 131: 393-405.
44. Chawla Y, Santa N, Dhiman RK, Dilawari JB. Portal haemodynamics by duplex doppler sonography in different grades of cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2005; 43: 354-7.

References

45. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Ghigi G, Orlandini C, Grimaldi M, et al. Functional hepatic flow and doppler- assessed total hepatic flow in control subjects and in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 23: 129-34.
46. Krige JE, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Portal hypertension: varices. *BMJ* 2001; 322: 348-51.
47. Molino G, Avagnina P, Ballare M, Torchio M, Niro AG, Aurucci PE, et al. Combined evaluation of total and functional liver plasma flows and intrahepatic shunting. *Dig Dis Sci* 2004; 36: 1189-96.
48. Bosch J. The sixth Carlos E. Rubio memorial lecture. prevention and treatment of variceal hemorrhage. *P R Health Sci J* 2000;19:57-67.
49. Iwakiri Y, Goszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43: S121-31.
50. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53:558-67.
51. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008;134: 1715-28.
52. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:573-82.
53. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. 1. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32:141 -56.
54. Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF. Schiff's diseases of the liver. 11th ed. New York: John Wiley & Sons; 2012.
55. Garcia-Pagan JC, Groszmann R, Bosch J. Measurement of portal pressure. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J (eds). *Clinical gastroenterology and hepatology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. 981-6.
56. Wongcharatrawee S, Groszmann RJ. Diagnosing portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 881-94.
57. Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5:643-8.
58. Orrego H, Medline A, Blendis LM, Rankin JG, Kreaden DA. Collagenisation of the dissepimental space in alcoholic liver disease. *Gut* 1979; 20:673-9.
59. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999; 19:397-410.
60. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35:478-91.

References

61. Abraldes JG, Angermayr B, Bosch J. The management of portal hypertension [review]. *Clin Liver Dis* 2005; 9:685-713.
62. Menon KV, Kamath PS. Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5:617-27.
63. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:G980-7.
64. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001;7:827-32.
65. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6: 309-17.
66. Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-44.
67. Dell'era A, Bosch J. Review article: the relevance of portal pressure and other risk factors in acute gastro-oesophageal variceal bleeding [review]. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 3): 8-17.
68. Lee SS, Hadengue A, Moreau R, Sayegh R, Hillon P, Lebrec D. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;8: 647-51.
69. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Caballería J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1284-9.
70. Garcia-Pagan JC, Feu F, Castells A, Luca A, Hermida RC, Rivera F, et al. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:595-601.
71. Garcia-Pagan JC, Santos C, Barbera JA, Luca A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996; 111:1300-6.
72. Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, Feu F, Pizcueta P, Bosch J, et al. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 222-7.
73. De Ledingham V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Noursbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut* 1999; 44:270-3.
74. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54:556-63.

References

75. Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50:604–20.
76. Guide human anatomy portal system PDF. Word Press [26Aug, 2014]. Available from: <http://arnoldooyf.wordpress.com/2014/08/26/guide-human-anatomy-portal-system-pdf-video-download>. [Accessed On: 1 Oct, 2014].
77. Spence RAJ, Sloan JM, Johnston GW et al. Oesophageal mucosal changes in patients with varices. *Gut* 1983; 24: 1024 - 9.
78. Spence RAJ, Sloan TM, Johnston GW. Histological factors of the oesophagus transection rings as clues to the pathogenesis of bleeding varices. *Surg Gynaecol Obstet* 1984; 159: 253 - 9.
79. Mittal RK, Balaban DH. The oesophago-gastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336:924 - 32.
80. Boyce GA, Boyce HW. Oesophageal anatomy and structural anomalies. In: Yamada T, Alpers DM, Owyang C (eds). *Textbook of gastroenterology*. 2nded. Philadelphia: WB Saunders; 1996. 1156 - 74.
81. Vianna A, Hayes PC, Moscoso G, Driver M, Portmann B, Westaby D, et al. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction: a route to understanding varices. *Gastroenterology* 1987; 93:876–89.
82. Vianna A. Anatomy of the portal venous system in portal hypertension. In: McIntyre N, Benhamou JP, Birhcer J, Rizzetto M, Rodes J (eds). *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford University press; 1991. 393-9.
83. Bucharth F, Sorensen TIA, Andreson B. Findings in percutaneous transhepatic portography and variceal bleeding in cirrhosis. *Surg Gynaecol Obstet* 1980; 150: 887 - 90.
84. Niskowiak J. How the lower oesophageal sphincter affects submucosal oesophageal varices. *Lancet* 1987; 2:1284 -5.
85. Bessa SM, Helmy I, Hamam SM, el Kayal ES. Oesophageal transection by the EEA stapler for bleeding oesophageal varices in schistosomal hepatic fibrosis. *Surg Gynaecol Obstet* 1988; 166: 17-22.
86. Hassab MA, Younis MT, EL-Kilany MS. Gastro-oesophgeal decongestion and splenectomy in the treatment of oesophageal varices secondary to bilharzial cirrhosis: Anatomical and experimental studies. *Surgery* 1968; 63: 731 -7.
87. Reding P, Urbain D, Grivegne A, Frere D. Portal venous oesophageal luminal pressure gradient in cirrhosis. *Hepatology* 1986; 1: 98 - 100.
88. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. In: Sanyal A (eds). *Portal hypertension clinics in liver disease*. Philadelphia: Saunders; 2001. 645 - 63.

References

89. Dafta D , Vlavianos P, Alisa A, Westaby D. Use of fibrin glue (beriplast) in the management of bleeding gastric varices. *Endoscopy* 2003; 35:675 - 8.
90. Tsao GG. New therapeutic strategies in portal hypertension, liver disease: from bench to bedside. AASLD postgraduate course. Program and abstracts of Boston, Massachusetts: the 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2004.
91. Sarin SK, Jam AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1010 - 15.
92. Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Merkel C. Endoscopic screening for oesophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002; 35:501 - 2.
93. Conn HO. Portal hypertension, varices and transjugular intrahepatic porto-systemic shunts. *Clin Liver Dis* 2000; 4(1): 133-50.
94. Triantos C, Vlachogiannakos J, Armonis A. Is prophylactic banding always safe, randomized controlled trial for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with contraindications of intolerance to B-Blockers. *J Hepatol* 2004; 40:73 - 4.
95. Sen S, De Binay K, Biswas PK, Biswas J, Das D, Maity AK. et al. Haemodynamic effect of spironolactone in liver cirrhosis and propranolol-resistant portal hypertension. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21:145 - 8.
96. De Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol* 2003; 38:361 - 3.
97. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastrooesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5(3):419-24.
98. Moitinho A, Escorsell JC, Bandi JM, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroentérology* 1999; 12 : 626 - 31.
99. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340(13): 988 - 93 .
100. Poaluzi P, Pietroiusti A, Ferrari S, Cappa M, Pagnanelli A, Agnello M. Intravariceal endoscopic pressure (IEP) in bleeders and non-bleeders. *Ital J Gastroenterol* 1987; 92: 1762- 73.
101. Bhasin DK. Variceal bleeding and portal hypertension: New lights on old horizon. *Endoscopy* 2004; 36(2): 120 – 9.
102. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38: 554 - 68.

References

103. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Semin Liver Disease* 1999;19(4):475-505
104. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Predictors of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl Med J* 1988;13:983-9.
105. Bilbao JJ, Quirog J, Herrero JJ, Benito A. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS): Current status and future possibilities. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 251- 69.
106. Rosemurgy AS, Zervos EE, Bloomston M, Durkin AJ, Clark WC, Goff S. Postshunt resource consumption favors small diameter prosthetic H-graft portacaval shunt over TIPS for patients with poor hepatic reserve. *Ann Surg* 2003; 237:825 - 7.
107. Clason AE, Macleod DAD, Elton RA. Clinical factors in the prediction of further haemorrhage or mortality in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986; 73: 985-94.
108. Paquet KJ, Kuhn R. Prophylactic endoscopic sclerotherapy in patients with liver cirrhosis and oesophageal varices. *Hepatogastroenterol* 1997; 44: 625 - 36.
109. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, et al. Prediction of variceal haemorrhage by oesophageal endoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 1981; 27: 213 -8.
110. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6:318–31.
111. Dagradi A. The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1972; 57:520–40.
112. Siringo S, Bolondi L, Galani S. Timing of the first variceal haemorrhage in cirrhotic patients: Prospective evaluation of doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. *Hepatology* 1994; 20: 66 -73.
113. Dawson J, Gertsch P, Mosimann F, West R, Elias E. Endoscopic variceal pressure measurements: Response to isosorbide dinitrate. *Gut* 1985; 26:843–7.
114. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401–7.
115. Glazer GM, Laing FC, Brown TW. Sonographic demonstration of portal hypertension: The patent umbilical vein. *Radiology* 1980; 136: 16: 1-4.
116. Juttner HU, Jenriey JM, Rails PW. Ultrasound demonstration of porto-systemic collaterals in cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 1982; 142: 459-62.

References

117. Schmassmann A, Zuber M, Livers M. Recurrent bleeding after variceal haemorrhage: Predictive value of portal venous duplex sonography. *AJR* 1993; 160: 41–7.
118. Richter J, Correia AR, Mannsmann U. Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to schistosoma mansoni. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 728–35.
119. Salama ZA, Hasaballa MS, Kassem AM. Role of endosonography in prediction of variceal bleeding. *Endoscopy* 2000; 1: 99–104.
120. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatology* 2003; 38(3): 266–72.
121. LaBrecque D, Khan AG, Sarin SK, Le Mair AW. Guide lines in management of first variceal heamorrhage. USA, European, Africa, Australia: World Gastroenterology Organisation Practice Guideline; 2008.
122. Italian liver cirrhosis project. Reliability of endoscopy in the assessment of variceal features. *J Hepatol* 1987;4:93-8.
123. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46:922-38.
124. Viamonte M, Pereiras P, Russell E. Transhepatic obliteration of gastreso-oesophageal varices: results in acute and non-acute bleeders. *AJR* 1977; 129: 237–9
125. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. Predictors of large varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3285-9.
126. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346:1056–9.
127. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16 (6):1343–9.
128. Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997; 25:307-12.
129. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1959–65.
130. Crott R, Makris N, Barkun A, Fallone C. The cost of an upper gastroduodenal endoscopy: an activity-based approach. *Canadian J Gastroenterol* 2002; 16(7): 473–82.

References

131. McComac TT, Sims I, Eyre-brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension; inflammatory gastritis or congestive gastropathy. *Gut* 1985; 26: 1226-32.
132. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53:762-768..
133. Salama ZA, Kassem AM, Giovannini M. Endoscopic Ultrasonographic study of the azygous vein in patients with varices. *Endoscopy* 1997; 29: 748 - 50.
134. Nakamura H, Endo M. esophageal varices evaluated by endoscopic ultrasonography: Observation of collateral circulation during non-shunting operations. *Surg Endoscopy* 1990; 4(2): 69-74.
135. Rigo GP, Merighi A, Chahin NJ. A prospective study of the ability of three endoscopic classifications to protect haemorrhage from oesophageal varices. *Gastrointest Endoscopy* 1992; 38: 425 - 9.
136. Hashizume M, Kitano S. Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension. *Hepatology* 1988; 8: 1482 - 7.
137. Seewald S, Mendoza G, Seitz U, Salem O, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: Has there been any progress in the last 12 months. *Endoscopy* 2003; 35:136 - 44.
138. Sutton FM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with oesophageal varices: What is the most common source. *Am J Med* 1987; 83: 273- 6.
139. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for study and treatment of esophageal varices(NIEC). *Gastroenterology* 2000; 119:181-7.
140. North Italian Endoscopic Club. Prediction of the first variceal heamorrhage in patients with cirrhosis of the liver and eosophageal varices: a Prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 315: 983-9.
141. Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M. Predicting the presence of significant portal hypertension and varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26: 927-30.
142. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1159–67.
143. Sort P, Muelas M, Isava A, Llao J, Porta F, Puig I, et al. Diagnostic accuracy of abdominal ultrasound in the screening of esophageal varices in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;2:2.

References

144. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL, Fletcher JG, Talwalkar JA, Stadheim L, et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology* 2008;47(5):1587-94.
145. Lapalus MG, Ben Soussan E, Gaudric M, Saurin JC, D'Halluin PN, Favre O, et al. Esophageal capsule endoscopy vs. EGD for the evaluation of portal hypertension: a French prospective multicenter comparative study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(5):1112-8.
146. Schreiber I, Meitz K, Kunselman AR, Downey T, Riley T. Defining the threshold: new data on the ability of capsule endoscopy to discriminate the size of esophageal varices. *Dig Dis Sci* 2010; 40: 352–7.
147. Frenette CT, Kuldau JG, Hillebrand DJ, Lane J, Pockros PJ. Comparison of esophageal capsule endoscopy and esophagogastroduodenoscopy for diagnosis of esophageal varices. *World J Gastroenterol* 2008;14(28):4480-5.
148. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56(7): 968–73.
149. El-Sherif AM, Abou-Shady MA, Al-Bahrawy AM, Bakr RM, Hosny AM. Nitric oxide levels in chronic liver disease patients with and without oesophageal varices. *Hepatol Int* 2008;2(3):341-5.
150. Makhoul MM, Awad A, Zakhari MM, Fouad M, Saleh WA. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases. *J Egypt Soc Parasitol* 2002;32(3):907-21.
151. Tarantino G, Citro V, Esposito P, Giaquinto S, de Leone A, Milan G, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 21.
152. Bild DE, Selby JV, Sincock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. A. Lower-extremity amputation in people with diabetes: epidemiology and prevention. *Diabetes Care*. 1989; 12: 24-31.
153. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J* 1999; 344: 109-16.
154. Ahmed N, Furth AJ. Failure of common glycation assays to detect glycation by fructose. *Clin Chem* 1992; 38: 1301–3.
155. Peacock I. Glycated haemoglobin: measurement and clinical use. 1984; 37: 841- 51.
156. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systemic review. *Diabetic Med* 2007; 24: 333-43.
157. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus. An analysis using glycosylated haemoglobin levels., Meta-analysis research group on the diagnosis of diabetes using glycated haemoglobin levels. *JAMA* 1996; 276: 1246-52.

References

158. Gebhardt C, Riehl A, Durchdewald M, Nemeth J, Furstenberger G, Muller-Decker K, et al; Signaling sustains inflammation and promotes tumor development. *J Exp Med* 2008; 205: 275-85.
159. Stern DM, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 1-15.
160. Brownlee, M. Negative consequences of glycation. *Metab Clin Exp* 2000; 49: 9-13.
161. Jeffcoate S. Diabetes control and complications: the role of glycatedhaemoglobin, 25 years on. *Diabetic Med* 2004; 21: 657–65.
162. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2010; 33: 509.
163. Evans T. Review article: albumin as a drug—biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 6–11.
164. Rondeau P, Navarra G, Militello V, Bourdon E. On the aggregation of albumin: influences of the protein glycation. In: Stein DA(ed). *Protein aggregation*. USA: Nova Science Publishers; 2010.
165. Peters T. *All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications*. CA: Academic Press San Diego; 1996.
166. Foster J, Rosenoer V, Oratz M. In: Rosenoer VM, Oratz M, Rothschild MA (eds). *Albumin structure, function and uses*. Oxford: Pergamon; 1977. 53–84.
167. Bourdon E, Loreau N, Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *FASEB J* 1999; 13: 233–44.
168. Arasteh A, Farahi S, Habibi-Rezaei M, Moosavi-Movahedi AA. Glycated albumin: an overview of the In Vitro models of an In Vivo potential disease marker. *J Diabetes Metab Disord* 2014;13(49):6-9.
169. Jansirani P, Anathanaryanan PH. A comparative study of lens protein glycation in various forms of cataract. *Indian J Clin Biochem* 2004; 19: 110- 2.
170. Lewis BS, Harding JJ. The effects of aminoguanidine on the glycation (non-enzymic glycosylation) of lens proteins. *Exp Eye Res* 1990;50(5):463-7.
171. Dolhofer R, Wieland OH. Glycosylation of serum albumin: elevated glycosyl-albumin in diabetic patients. *FEBS Lett* 1979; 103:282-6.
172. Guthrow CE, Morris MA, Day JF, Thorpe SR, Baynes JW. Enhancednonenzymatic glucosylation of human serum albumin in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 4258-61.
173. Iberg N, Flückiger R. Nonenzymatic glycosylation of albumin in vivo. Identification of multiple glycosylated sites. *J Biol Chem* 1986; 261: 13542–5

References

174. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J* 2008; 55: 503–8.
175. Kosecki SM, Rodgers PT, Adams MB: glycemic monitoring in diabetics with sickle cell plus β -thalassemia hemoglobinopathy. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1557–60.
176. Koga M, Murai J, Saito H, Matsumoto S, Kasayama S. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: Study on non-diabetic subjects. *Diabetes Research Clin Pract* 2009; 84:163–7.
177. Koga M, Matsumoto S, Saito H, Kasayama S. Body mass index negatively influences glycated albumin, but not glycated hemoglobin, in diabetic patients. *Endocr J* 2006; 53:387–91.
178. Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, et al. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Research Clin Pract* 2006; 71: 334–8.
179. Cohen MP, Ziyadeh FN. Role of Amadori-modified nonenzymatically glycated serum proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:183–90.
180. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J* 57: 751-62.
181. Ogawa A, Hayashi A, Kishihara E, Yoshino S, Takeuchi A, et al. New indices for predicting glycaemic variability. *PLoS One* 2012; 7: e46517
182. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine J* 2010; 57:751-2.
183. Bando Y, Kanehara H, Toya D, Tanaka N, Kasayama S, Koga M. Association of serum glycated albumin to glycated hemoglobin A1c ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem* 2009; 46:368-72.
184. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. St Louis: Elsevier Saunders; 2006. 425-37.
185. Varley H, Gownlock AH, Bell M. Practical clinical biochemistry. Heinemann 1980; 1:553-5.
186. Bissé E, Abraham EC. New less temperature-sensitive microchromatographic method for the separation and quantitation of glycosylated hemoglobins using a non-cyanide buffer system. *J Chromatog* 1985; 344: 81-91.
187. Kirkham PA, Morris BA, Gould BJ. An enzyme-linked immunosorbent assay for glycated albumin *Biochem Soc Trans* 1989; 17: 1062-3.
188. Kotz S, Balakrishnan N, Read CB, Vidakovic B. Encyclopedia of statistical sciences. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: Wiley-Interscience; 2006.

References

189. Kirkpatrick LA, Feeney BC. A simple guide to IBM SPSS statistics for version 20.0. Student ed. Belmont, Calif.: Wadsworth, Cengage Learning; 2013. 115.
190. Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 1997; 1: 1- 12.
191. D'Amico G, Luca A. Natural history Clinical hemodynamic correlations prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:243-56.
192. Burroughs AK, McCormick PA. Natural history and prognosis of variceal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6:437-13.
193. Khedr A. Business intelligence framework to support chronic liver disease treatment. *IJCIT* 2013; 4(2): 307-12.
194. Darwish MA, Faris R, Clemens JD, Rao MR, Edelman R. High sero prevalence of hepatitis A, B, C, and E viruses in residents in an Egyptian village in the Nile delta: A pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54 (6): 554-8.
195. Nafeh MA, Medhat A, Shehata M, Mikhail NNH, Swifee Y, Abdel-Hamid M, et al. Hepatitis C in a community in upper Egypt: cross-sectional survey. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63 (5-6): 236-41.
196. Abdel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Gamil F, Madkour S, et al. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: Population description and HCV prevalence. *Hepatology* 2000; 32 (1):111-5.
197. Arafa N, El Hoseiny M, Rekecewicz C, Bakr I, El-Kafrawy S, El Daly M, et al. Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt. *J Hepatol* 2005; 43 (3): 418-24.
198. Luksamijarulkul P, Thammata N, Sujirarat D, Tiloklurs M. Hepatitis C virus infection among Thai blood donors: antibody prevalence, risk factors and development of risk screening form. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35(1):147-54.
199. Dib N, Konate A, Oberti F, Calès P. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29(10):975-87.
200. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver disease. *J Hepatol* 1999; 31: 867–73.
201. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al. Incidence of large esophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31: 1298–302.
202. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2001; 161 (21):2564-70.

References

203. Wittels EG, Siegel RD, Mazu EM. Thrombocytopenia in the Intensive care unit setting. *J Int Care Med* 1990; 5:224-40.
204. Radosavljevic PM, Zacherl J, Meng YG, , Pidlich J, Lipinski E, Längle F, et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1997; 27: 127-4.
205. Martin TG, Somberg KA, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, de Sauvage FJ, et al. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation . *Ann Intern Med.*1997; 127: 285- 8.
206. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, , Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The haemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32:930-4.
207. Thabut D, Ratziu V, Trabut JB, Poynard T. Prediction of esophageal varices with platelet count/spleen diameter ratio or platelets alone. *Gut* 2003;52:1200-5.
208. Thombolus KC, Labropoulou kC, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003; 35:473-8.
209. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Heathcote EJ. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection. *Hepatology* 2001; 33:333-8.
210. Zein CO, Lindor KD,Angulo P. Prevalence and predictors of oesophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 39:204-10.
211. Serwar S, Khan A, Alam A, Butt AK, Shafqat F, Malik K, et al. Non endoscopic prediction of presence of oesophageal varices . *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15: 528-31.
212. Barrera F, Riquelme A, Soza A, Contreras A, Barrios G, Padilla O, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2009; 8(4): 325–30.
213. Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Goulart EM, Figueiredo Filho PP, et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (2): 178–83.
214. Ng FH, Wong SY, Loo CK, Lam KM, Lai CW, Cheng CS. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 785–90.
215. Gill ML, Atiq M, Sattar S, Khokhar N. Non-endoscopic parameters for the identification of esophageal varices in patients with chronic hepatitis. *J Pak Med Assoc.* 2004;54(11):575-7.

References

216. Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2006;12(1): 65-71.
217. Wang MT, Liu T, Ma XQ, He J. Prognostic factors associated with rebleeding in cirrhotic inpatients complicated with esophageal variceal bleeding. *China Med J* 1497; 124(10): 1493-7.
218. Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, Somasundaram A, Jayanthi V. Non-invasive predictors of esophageal varices. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17(1):64-8.
219. Burton JR Jr, Liangpunsakul S, Lapidus J, Giannini E, Chalasani N, Zaman A. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(6): 609–15.
220. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1–26.
221. Shen L, Li JQ, Zeng MD, Lu LG, Fan ST, Bao H. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(8):1292-5.
222. Abdel-Wahab M, Esmat G, Farrag A, El-Boraey Y, Strickland GT. Ultrasonographic prediction of oesophageal varices in schistosomiasis mansoni. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 560-63.
223. Tarzamni MK, Somi MH, Farhang S, Jalilvand M. Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14(12): 1898–902.
224. D’Amico G, Malizia G. Cirrhosis of the liver. In: Hawkey CJ, Bosch J, Richter JE, Garcia-Tsao G, Chan FK (eds). *Textbook of clinical gastroenterology and hepatology*. 2nded. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012. 721.
225. Djordjević J, Svorcan P, Vrinić D, Dapcević B. Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(2):166-9.
226. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2002; 34(2):144-50.
227. Chang MH, Sohn JH, Kim TY, Son BK, Kim JP, Jeon YC. Non-endoscopic predictors of large esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49(6):376-83.
228. Sarangapani A, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2010;16(1):38-42.
229. Limquiaco J, Daez E, Gloria VI, Domingo EO, Banez VP, Zano FM, et al. Clinical predictors of bleeding from esophageal varices: a retrospective study. *Phil J of Gastroenterology* 2006; 2: 103–11.

References

230. Snady H, Feinman L. Prediction of variceal hemorrhage: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:519-25.
231. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2915- 20.
232. D'Amico G, Pasta L, Madoma S, Tarantino G, Mancuso A, Malizia G, et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120:A2.
233. Ying L, Lin X, Xie ZL, Hu YP, Shi KQ. Performance of platelet count/spleen diameter ratio for diagnosis of esophageal varices in cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(6): 1672-81.
234. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52(8): 1200–5.
235. Sethar GH, Ahmed R, Rathi KS, Shaikh NA.. Platelet count/ spleen size ratio: a parameter to predict the presence of oesophageal vaeices in cirrhotics. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16(3):183-6.
236. Baig WW, Nagaraja MV, Varma M, Prabhu R. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible?. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(10):825-8.
237. Abu El Makarem MA, Shatat ME, Shaker Y, Abdel Aleem AA, El Sherif AM, Moaty MA, et al. Platelet count/bipolar spleen diameter ratio for the prediction of esophageal varices: The special Egyptian situation: Noninvasive prediction of esophageal varices. *Hepat Mon* 2011;11(4):278-84.
238. Alempijevic T, Bulat V, Djuranovic S, Kovacevic N, Jesic R, Tomic D, et al. Right liver lobe/albumin ratio: contribution to non-invasive assessment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2007;13(40):5331-5.
239. Alempijevic T, Kovacevic N. Right liver lobe diameter:albumin ratio: a new non-invasive parameter for prediction of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis (preliminary report): *Gut.* 2007 Aug;56(8):1166-7.
240. Sanyal AJ, Fontana RJ, Di Bisceglie AM, Everhart JE, Doherty MC, Everson GT, et al. HALT-C Trial Group. The prevalence and risk factors associated with esophageal varices in subjects with hepatitis C and advanced fibrosis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:855–64.
241. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010; 53:630–8.

References

242. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Maniu A, Crisan D, Procopet B, et al. A new and simple algorithm for the noninvasive assessment of esophageal varices in cirrhotic patients using serum fibrosis markers and transient elastography. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20(1):57-64.
243. Sakai Y, Enomoto H, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, et al. Relationship between elevation of glycated albumin to glycated hemoglobin ratio in patients with a high bleeding risk of esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 2012;59(119):22.
244. Aizawa N, Enomoto H, Imanishi H, Saito M, Iwata Y, Tanaka H, et al. Elevation of the glycated albumin to glycated hemoglobin ratio during the progression of hepatitis C virus related liver fibrosis. *World J Hepatol* 2012;4(1):11-7.
245. Enomoto H, Aizawa N, Nakamura H, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, et al. An Increased Ratio of Glycated Albumin to HbA1c Is Associated with the Degree of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus-Positive Patients. *Gastroenterol Res Pract* 2014;351396(10):17.
246. Bando Y, Kanehara H, Aoki K, Toya D, Notsumata K, Tanaka N, et al. The glycated albumin to glycated haemoglobin ratio increases along with the fibrosis stage in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 4):387-90.

المخلص العربي

تليف الكبد هو حالة مزمنة في الكبد لا رجعة فيها ، ويعتبر الإلتهاب الكبدي الوبائي الفيروسي (سي) من أهم أسباب تليف الكبد في مصر. يعتبر ارتفاع ضغط الوريد البابي الكبدي من أهم تداعيات المرض حيث انه يؤدي الى تكوين دوالي المريء والتي قد يؤدي النزيف منها الى الوفاة .

إن استخدام منظار الجهاز الهضمي العلوي يعد الركن الاساسي للكشف عن هذه الدوالي ، ولقد اجريت الكثير من الابحاث لمعرفة طرق اخرى للكشف عن الدوالي ومن ثم ترشيد اختيار المرضى الذين سوف يخضعون لعمل المنظار.

ان البروتينات السكرية هي وسيلة للكشف عن المستوى التراكمي للسكر بالدم ومن امثلة ذلك الالبيومين السكرى و الهيموجلوبين السكرى، ولقد تسبب التليف الكبدى فى قصر عمر كريات الدم الحمراء بالإضافة الى قصر مدة تصنيع الالبيومين لتعويض نقصه بسبب التليف الكبدى. و يقترح ان ارتفاع النسبة بين الالبيومين السكرى و الهيموجلوبين السكرى فى مرضى التليف الكبدى- بصرف النظر عن نسبة السكر بالدم- له علاقة عكسية مع وظائف الكبد.

وكان الهدف من هذه الدراسة بيان العلاقة بين:

- ١ . دراسة العلاقة بين ارتفاع نسبة الالبيومين السكرى الى الهيموجلوبين السكرى و خطورة التليف الكبدى.
- ٢ . دراسة العلاقة بين ارتفاع نسبة الالبيومين السكرى الى الهيموجلوبين السكرى وخطر حدوث نزيف من دوالي المريء في مرضى التليف الكبدى.

وقد أجريت الدراسة على ٦٠ مريضا بمرض تليف الكبد، و ٢٠ فردا من الأصحاء. وقد قسموا إلى ٤ مجموعات:

- المجموعة الأولى: وشملت ٢٠ مريضا بتليف الكبد ويعانون من دوالي المريء لهم تاريخ نزيف معدي معوي علوي .
- المجموعة الثانية: وشملت ٢٠ مريضا بتليف الكبد ويعانون من دوالي المريء دون تاريخ نزيف معدي معوي علوي .
- المجموعة الثالثة: وشملت ٢٠ مريضا بتليف الكبد دون دوالي المريء.
- المجموعة الرابعة: وشملت ٢٠ فردا من الأصحاء من العمر والجنس المتطابق مع مجموعات المرضى.

تم استبعاد المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط دم الوريد البابي لأسباب أخرى غير تليف الكبد، والذين يعانون من سرطان الكبد، أو تاريخ من التدخل الجراحي لارتفاع ضغط دم الوريد البابي. تم استبعاد المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية، الرئتين، الغدد الصماء، أو الكلى لتجنب التغييرات بالدورة الدموية الناجمة عن هذه الأمراض. أيضا، تم استبعاد المرضى الذين عولجوا دوائيا بمضادات مستقبلات بيتا. واستند تشخيص تليف الكبد على التحاليل الكيميائية الحيوية و الاعراض السريرية، والأشعة فوق الصوتية وقد اجري لكل افراد المجموعات الثلاثة ما يلي:

- (١) أخذ التاريخ المرضي المفصل.
- (٢) الفحص الطبي الشامل.
- (٣) إجراء الفحوص المختبرية بما في ذلك: تحليل البول ، عد دم كامل، بولينا بالدم، كرياتينين بالمصل، جلوكوز صائم بالدم، انزيمات الترانسامينازيس بالمصل، الصفراء بالمصل، زلال بالمصل، نشاط البروثرومبين، الكشف عن الاجسام المضادة للفيروس الكبدي (سي) بواسطة الجيل الثالث للاليزا و الانتيجين السطحي للفيروس الكبدي (بي)، الكشف عن دلالات مرض الالتهاب الكبدي المناعى وتم تصنيف جميع المرضى حسب تصنيف تشيلد باف المعدل.
- (٤) رسم قلب وأشعة سينية على الصدر.
- (٥) مستوى الالبيومين السكرى والهيموجلوبين السكرى وأخذ النسبة بينهم.
- (٦) فحص البطن بالموجات فوق الصوتية لمجموعات المرضى.
- (٧) عمل منظار على الجهاز الهضمي العلوي لجميع مرضى تليف الكبد.

وأظهرت نتائج هذه الدراسة ما يلي:

- ١ . لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالسن والجنس بين مرضى تليف الكبد مع وبدون دوالي مريء، وبين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ مرضي لنزيف الدوالي.

٢. كان سبب التليف الكبدى فى معظم المرضى (٩٣%) هو فيروس كبدى سى.
٣. عدد المرضى الذين يعانون من الصفراء و تضخم الطحال أعلى إحصائياً في مرضى تليف الكبد و دوالي مرئ عن المرضى الذين يعانون من تليف الكبد دون دوالي مرئ، ولكن لا فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة لهذه المتغيرات بين مرضى تليف الكبد مع وبدون دوالي مرئ. و لم تظهر أي فروق ذات دلالة إحصائية لهذه المتغيرات السريرية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف دوالي مرئ.
٤. عدد الصفائح الدموية أقل بكثير في مرضى تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئ، و في مرضى تليف الكبد ذوي التاريخ المرضي لنزيف دوالي المرئ عنهم في مرضى تليف الكبد دون تاريخ نزيف دوالي المرئ. اما الهيموجلوبين فلقد وجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون دوالي مرئ، و لكن لا توجد اى فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئ .
٥. لم يعثر على أي فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون دوالي مرئ، أو بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئ بشأن عدد كرات الدم البيضاء والكرياتينين بالمصل والبولينا و البروتينات و السكر الصائم بالدم.
٦. كان مستوى الصفراء بالمصل أعلى في مرضى تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئ، و لكن لا توجد اى فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئ و كان مستوى الزلال بالمصل أقل بكثير في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئ، ولكن لم يتم العثور على فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف دوالي مرئ.
٧. نشاط البروثرومبين كان أقل بكثير في مرضى تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئ، و في مرضى تليف الكبد ذوي التاريخ المرضي لنزيف دوالي المرئ عنهم في مرضى تليف الكبد دون تاريخ نزيف دوالي المرئ.
٨. لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون دوالي مرئ، أو بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف دوالي مرئ بشأن مستوى انزيمات الترانسامينازيس والبيبتايديز و الفوسفاتيز.
٩. كان تقييم مرحلة التليف بنظام تشيلد أعلى في مرضى تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئ، و لكن لا توجد اى فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئ.
١٠. قطر الطحال الطولي، الوريد البابي الكبدى كان أعلى في مرضى تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئ، و لكن لا توجد اى فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئ.
١١. لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون دوالي مرئ، أو بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف دوالي مرئ فيما يتعلق بالقطر الطولي للفص الكبدى الايمن.
١٢. درجة الاستسقاء كانت اعلى في مرضى تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئ، و لكن لا توجد اى فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئ
١٣. وجد ان حجم دوالي المرئ و خطر نزيف دوالي المرئ أعلى بكثير في مرضى تليف الكبد ذوي التاريخ المرضي لنزيف دوالي المرئ.
١٤. لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بشأن وجود دوالي المعدة او اعتلال المعدة المصاحب لارتفاع ضغط دم الوريد البابي بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئ.
١٥. قياس النسبة بين كل من (الصفائح الدموية /القطر الطولى للطحال)و (القطر الطولى للفص الكبدى الايم/نسبة الالبومين بالمصل) و(الترانساميناز/ عدد الصفائح الدموية) اعلى في مرضى تليف الكبد مع دوالي مرئ عنهم في

مرضى تليف الكبد بدون دوالي مرئى، و لكن لاتوجد اى فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف من دوالي المرئى.

١٦. لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون دوالي مرئى، أو بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف دوالي مرئى فيما يتعلق مستوى الهيموجلوبين السكرى.

١٧. كان مستوى الالبيومين السكرى و نسبة(الالبيومين السكرى / الهيموجلوبين السكرى) أعلى في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد عنه في الأصحاء، في مرضى تليف الكبد و دوالي المرئى عنه في مرضى تليف الكبد بدون دوالي المرئى، ولكن لم يتم العثور على فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى تليف الكبد مع وبدون تاريخ نزيف دوالي مرئى.

١٨. كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين نسبة(الالبيومين السكرى / الهيموجلوبين السكرى) و درجة التليف الكبدى بنظام التشيلد. و لكن لا توجد اى علاقة ذات دلالة إحصائية بين نسبة(الالبيومين السكرى / الهيموجلوبين السكرى) و خطر نزف دوالي المرئى.

١٩. عند اجراء منحنى الخاصية العملية لتقييم نسبة الالبيومين السكرى الى الهيموجلوبين السكرى كمييار للكشف عن وجود دوالي مرئى فقد وجد انه عند قيمة (٦.٣٥) يمكن توقع وجود دوالي مرئى فى مرضى التليف الكبدى، و كانت قيمة حساسية الاختبار ٦٠% و كانت خصوصية التشخيص ٨٥% مما يجعله وسيلة مناسبة للكشف عن وجود دوالي مرئى اكثر من كونها وسيلة لتحديد خطورة نزفها.

ويمكن من هذه الدراسة ان نستنتج ما يلي:

- يرتبط مستوى نسبة (الالبيومين السكرى / الهيموجلوبين السكرى) بخطر التليف الكبدى.
- يمكن ان نتنبأ بوجود و درجة دوالي مرئى عن طريق ارتفاع مستوي نسبة (الالبيومين السكرى / الهيموجلوبين السكرى) في مرضى تليف الكبد.
- لا يرتبط مستوي نسبة (الالبيومين السكرى / الهيموجلوبين السكرى) بدرجة خطورة نزيف من دوالي المرئى في مرضى تليف الكبد.

ونوصي من هذه الدراسة الكشف المبكر عن مرضى تليف الكبد و الذين لديهم ارتفاع فى نسبة (الالبيومين السكرى / الهيموجلوبين السكرى) لمعرفة المرضى ذوي الاحتمال الاقوى لحدوث دوالي المرئى ويوصى لهم بالمتابعة المتكررة بالمنظار لبيان حدوث دوالي مرئى.



جامعة الإسكندرية
كلية الطب
قسم الأمراض الباطنة

قياس نسبة الالبيومين السكري الى نسبة الهيموجلوبين السكري فى مرضى التليف الكبدى وعلاقته بشدة التليف الكبدى وخطر نزيف دوالى المرىء

رسالة مقدمة

لقسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة الإسكندرية
ضمن متطلبات درجة

الماجستير

فى

الأمراض الباطنة

من

إسراء وفقى عبداللاه محمد
بكالوريوس الطب والجراحة، ٢٠٠٨
كلية الطب، جامعة الإسكندرية

[٢٠١٥]



جامعة الإسكندرية
كلية الطب
قسم الأمراض الباطنة

قياس نسبة الالبيومين السكري الى نسبة الهيموجلوبين السكري فى مرضى
التليف الكبدى وعلاقته بشدة التليف الكبدى وخطر نزيف دوالى المرىء

رسالة مقدمة من

إسراء وفقى عبدالله محمد

للحصول على درجة

الماجستير

فى

الأمراض الباطنة

التوقيع

.....

.....

.....

.....

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

أ.د/ محمد يوسف الحصافى
أستاذ الأمراض الباطنة
قسم الأمراض الباطنة
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د/ جمال أحمد محمد أمين
أستاذ الأمراض الباطنة
قسم الأمراض الباطنة
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

أ.د/ فتح الله صدقى محمد إسماعيل
أستاذ الأمراض الباطنة
قسم الأمراض الباطنة
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د/ إيهاب أحمد مصطفى عبد العاطى
أستاذ الأمراض الباطنة
قسم الأمراض الباطنة
كلية الطب
جامعة المنوفية

التاريخ / /

لجنة الإشراف

موافقون

أ.د/ محمد يوسف الحصافى

أستاذ الأمراض الباطنة
قسم الأمراض الباطنة
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د/ جمال أحمد محمد امين

أستاذ الأمراض الباطنة
قسم الأمراض الباطنة
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

د/ ميسر أحمد زكى

أستاذ مساعد الباثولوجيا الكيميائية
قسم الباثولوجيا الكيميائية
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

المشرف المشاركون

د/ سعيد احمد عودة

مدرس الأمراض الباطنة
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية