Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 18, No. 4, Sep-Oct 2010
Pages: 348-354

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۱۸، شماره ٤، مهر و آبان ۱۳۸۹
صفحه: ۳٥٤-۳٤۸

تعیین میزان حدود طبیعی آلانین آمینوترانسفرازدر افراد سالم شهر یزد و ارتباط آن با فاکتورهای دموگرافیک

محسن آخوندی میبدی*[1]، محمد حسین عسکرزاده[2]، نصرا... بشردوست[3]، محمد کاظم امیربیگی[4]

۱،۴- استادیار و فوق تخصص گوارش گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
۲- پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد
۳- استاد گروه آمار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۹/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۳/۲۷

چکیده

مقدمه: آلانین آمینوترانسفراز (ALT) یکی از آنزیم‌های مهم هپاتوسیتها است که افزایش آن، نشانه‌ای از نکروز و آسیب سلول کبدی است و در تشخیص بیماریهای کبدی اهمیت زیادی دارد. اخیراً حدود پذیرفته شده قبلی(IU/dL ۴۰/) مورد شک قرار گرفته و با توجه به جنس، سن، قد و وزن، برای آن حدود طبیعی جدید تعریف می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، تعیین میزان آلانین آمینوترانسفراز در پلاسمای افراد سالم شهر یزد و همچنین تعیین ارتباط آن با سن، جنس، قد، وزن، سطح قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و کلسترول بود.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی تعداد ۵۶۵ نمونه که به صورت تصادفی با الگوی طبقه‌ای از مردم ساکن شهر یزد از مهرماه ۸۷ تا خرداد ماه ۸۸ انتخاب شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. پس از ۱۲ ساعت ناشتا، نمونه های خون وریدی هر فرد گرفته شد و سطح گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول و آلانین آمینوترانسفراز پلاسما به روش آنزیمی با کیت(پارس آزمون– PARS AZMON kit Iran)، سنجیده شد.

نتایج: حدود ۹۵٪ ALT درکل نمونه IU/dL ۴۸ بود که در نمونه‌های سالم با BMI و کلسترول طبیعی IU/dL ۳۵/۶ برای مردان و برای زنان IU/dL ۳۱/۲ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: در این بررسی، سطح ALT با سن، جنس، BMI، سطح FBS و کلسترول ارتباط داشت ولی با تری گلیسرید ارتباط معنی‌داری دیده نشد.

واژه های کلیدی: آلانین آمینوترانسفراز- حدود طبیعی- یزد

* (نویسنده مسوول)؛تلفن: ۸۲۲۵۸۲۵- ۰۳۵۱، نمابر: ۸۲۲۵۸۲۱ -۰۳۵۱؛ پست الکترونیکی: akhondei@yahoo.com

مقدمه

آلانین آمینوترانسفراز(ALT)، یکی از آنزیم هایی است که در هپاتوسیتها ساخته شده و وظیفه انتقال گروه آمین بین سوبستراها را بر عهده دارد که به مقادیر بسیار کمتر در سرم یافت می‌شود(۱). به دنبال آسیب سلول کبدی، این آنزیم از هپاتوسیتها خارج شده و با مقادیر بالا وارد پلاسما می‌شود. با استفاده از روش‌های سنجش آنزیمی به کمک سوبسترای ویژه، می‌توان سطح فعالیت این آنزیم را در خون ارزیابی کرد. افزایش میزان فعالیت آن نسبت به میزان پایه طبیعی آن در پلاسما، مطرح کننده بیماری کبدی است زیرا غلظت داخل سلول کبدی آن ۳۰۰۰ برابر غلظت سرمی آن است(۲). علاوه بر بیماریهای کبدی، ALT تحت تاثیر فاکتورهای دموگرافیک هم قرار می‌گیرد. سن و جنس تأثیر مهمی بر ALT دارد. خصوصاً متوسط سطح ALT از کودکی تا سن حدود چهل سالگی مرتباً افزایش می‌یابد که این تغییر در مردان بیشتر از زنان است. سطح ALT در مردان بعد ازسن ۴۰ سالگی، سی درصد بیش از سن ۲۵ سالگی است. سطح ALT بعد از سن ۴۰ سالگی مجدداً شروع به کاهش می‌کند که این تغییر در مردان بارزتر است(۱).

در حال حاضر، میزان پایه طبیعی این آنزیم در سرم افراد نرمال ۴۰ واحد بین‌المللی در دسی لیتر در نظر گرفته می‌شود(۳). ولی در تحقیقاتی که اخیرا صورت گرفته، پایین‌تر بودن سطح نرمال آن در پلاسما را مطرح نموده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط Kariv و همکاران انجام شد(۳)، حد فوقانی ALT در کل نمونه‌ها ۵۰/۱ IU/dL بود که پس از حذف نمونه‌های دارای سابقه مصرف دارو یا الکل و یا ابتلا به بیماری کبدی و هرگونه اختلال آزمایشگاهی در قند و لیپید های پلاسما این حد به ۳۷/۵ IU/dL رسید.

در مطالعه‌ای که توسط Prati و همکاران در اهدا کنندگان خون در ایتالیا که بیماری کبدی نداشته و از نظر کلسترول، تری گلیسرید و قند، طبیعی بودند و BMI آنها زیر ۲۵ بود انجام شد، حد فوقانی ALT در مردان برابر ۳۰ IU/dL و در زنان ۱۹ IU/dL به دست آمد(۴).

در بررسی که در اهدا کنندگان خون در تهران انجام شده، حد فوقانی ALT طبیعی با BMI کمتر از ۲۵، در زنان ۳۴ واحد و برای مردان، ۴۰ واحد به دست آمد(۵).

در این مقاله، تلاش شده است که این حد در افراد سالم شهر یزد مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

در این تحقیق توصیفی، از مهر ماه ۸۷ تا خرداد ماه ۸۸، تعداد ۵۶۵ مورد از افراد ساکن شهر یزد به صورت تصادفی، بر حسب الگوی مرکز بهداشت شهرستان، به صورت طبقه‌ای انتخاب شدند.

ابتدا اطلاعات فردی نمونه‌ها شامل سن، جنس، قد، وزن، سابقه مصرف دارو و الکل، سابقه بیماری کبدی حاد یا مزمن، جدید یا قبلی و حاملگی، اخذ شد. نمونه‌هایی که سابقه هر گونه اختلال کبدی یا هر بیماری دیگر موثر بر کبد یا سابقه مصرف الکل و یا هر گونه دارویی که امکان افزایش آنزیمهای کبدی را داشت (شامل کورتیکواستروید، آمیودارون، متوتروکسات، تاموکسیفن، سدیم والپروات)، از مطالعه حذف شدند. سایر نمونه‌ها وارد مطالعه شدند.

نمونه‌های خون وریدی هر فرد، پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن گرفته شد و سطح گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول و آلانین آمینوترانسفراز پلاسما به روش آنزیمی با کیت(پارس آزمون PARS AZMON kit –Iran)، سنجیده شد.

روش محاسبه سطح ALT از طریق آماری (که روشی ارجح در محاسبه سطوح نرمال آزمایشگاهی است) به دین نحو است که بعد از تشکیل plots نمونه‌ها، میانگین مشخص شده و با اضافه کردن دو انحراف معیار Standard Deviation پرسنتایل ۹۵٪ افراد نرمال جامعه مشخص می‌شود و سطح بالا، طبیعی در نظر گرفته می‌شود(۶).

در ابتدا میانگین و پرسنتایل ۹۵٪ کل نمونه‌ها محاسبه شد و با توجه به ارتباط دیابت و ALT، نمونه‌های مبتلا به دیابت که ۹۶ مورد بودند، از جامعه کنار گذاشته شدند و مجدداً میانگین و پرسنتایل ۹۵٪ به تفکیک جنس در نمونه‌های سالم محاسبه شد.

تحلیل‌های آماری توسط نرم افزار SPSS 13 انجام شد. از تستهای آماری ANOVA و Pearson برای ارزیابی ارتباط بین

میانگین ALT و پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی و از آزمون های نرمالیتی Kolomogrov-Smirnov برای بررسی وضعیت توزیع ALT در نمونه‌های مورد بررسی استفاده شد.

نتایج

از ۵۶۵ نمونه مورد بررسی، میانگین سنی افراد۱۴/۳۵±۶۱/۲۷ سال و میانگین BMI آنها ۴/۳۱±۲۵/۹۹ بود. ۲۶۶ نفر از نمونه‌ها مرد و بقیه یعنی ۲۹۹ نفر زن بودند.

حدود ۹۵٪ ALT در کل نمونه‌ها ۴۸ IU/dL بود که ۳۵/۶IU/dL برای مردان و برای زنان ۳۱/۲ IU/dL به دست آمد.

همانگونه که در نمودار ۱ نیز مشخص است، توزیع میزان ALT سرم در کل نمونه‌ها، که باتست نرمالیتی Kolomogrov-Smirnov مقایسه شد، نرمال نبود (Pv=۰/۰۰۰۱). ولی توزیع میزان ALT سرم نمونه‌های سالم، یعنی نمونه‌های با BMI نرمال و سطح طبیعی کلسترول سرم، نرمال بوده است(pv=۰/۵۴).

در این بررسی، پس از تأیید نرمال بودن توزیع ALT در دو جنس، در نمونه‌های سالم با BMI و کلسترول طبیعی حد فوقانی ALT در مردان و زنان به ترتیب ۳۵/۶ IU/dL و ۳۱/۲ IU/dL محاسبه شد(نمودارهای ۴ و ۳).

میانگین FBS نمونه ها ۴۷/۵۳mg/dL±۱۱۲/۳۷ و برای TG و CHOl به ترتیب برابر ۸۰/۸۳mg/dL±۱۵۹/۱۴ و ۴۱/۵۵ mg/dL±۲۱۱/۱۹ بود. میانگین ALT سرم آنها، ۱۰/۳۸IU/dL±۲۳/۵۴ به دست آمد(جدول ۱).

در نمونه‌های مورد مطالعه، ALT به طور معنی‌داری، در همبستگی با BMI (p:۰۰۲/، r=۰/۱۳) FBS، (p=۰/۰۰۵، r=۰/۱۱۹)، TG (p=۰/۰۲۷، r=۰/۱۴۷) و CHL (p=۰/۰۰۱، r=۰/۱۴۲) بود و همبستگی منفی با سن نشان می‌داد(p=۰/۰۱۷، r=۰/۱۰۰).

همچنین، نمونه‌ها بر حسب میزان FBS، به دو گروه سالم و دیابتی، تقسیم شده و میانگین ALT در این گروهها مقایسه شد. Pvalue محاسبه و برابر ۰/۰۳۱ به دست آمد، که نشان دهنده وجود ارتباط معنی‌دار خطی، بین میزان ALT و سطح قند خون ناشتا می‌باشد(جدول ۲).

بر همین اساس، میانگین ALT در نمونه‌ها، بر حسب TG، CHL و BMI با یکدیگر مقایسه شدند که نتایج آن در جدول ۳ آمده است.

از نظر ارتباط بین ALT و BMI در این بررسی دیده شد که در کل نمونه مورد بررسی، این ارتباط با ضریب همبستگی ۰/۱۳ و Pv=۰/۰۰۲ معنی‌دار شد.

در این مطالعه ارتباط ALT با TG با ضریب همبستگی ۰/۱۴۷ و Pv=۰/۰۲۷ معنی‌دار شد. ولی ارتباط بین ALT و TG در نمونه‌های سالم که با آزمون آنالیز واریانس، بررسی گردید، معنی‌دار نشد(Pv=۰/۵۴).

در این بررسی ارتباط بین ALT و سطح سرمی کلسترول ارتباط با ضریب همبستگی ۰/۱۴۲ و Pvalue =۰/۰۰۱ به صورت خطی معنی‌دار شد.

جدول ۱- مشخصات نمونه های مورد بررسی

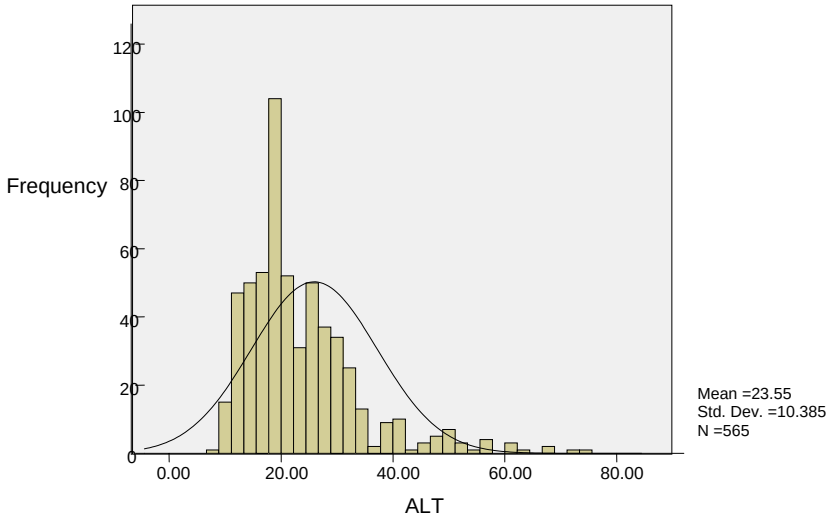
	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
سن	۶۱/۲۷	۱۴/۳۵	۶	۹۴
BMI	۲۵/۹۹	۴/۳۱	۱۵/۱۰	۴۵/۴۵۰
FBS	۱۱۲/۳۷	۴۷/۵۳	۶۱	۳۵۲
TG	۱۵۹/۱۴	۸۰/۸۳	۳۲	۶۴۳
CHL	۲۱۱/۱۹	۴۱/۵۵	۵۶	۳۵۶
ALT	۲۳/۵۴	۱۰/۳۸	۸	۷۴

جدول ۲- میانگین ALT سرم نمونه‌های سالم و دیابتی

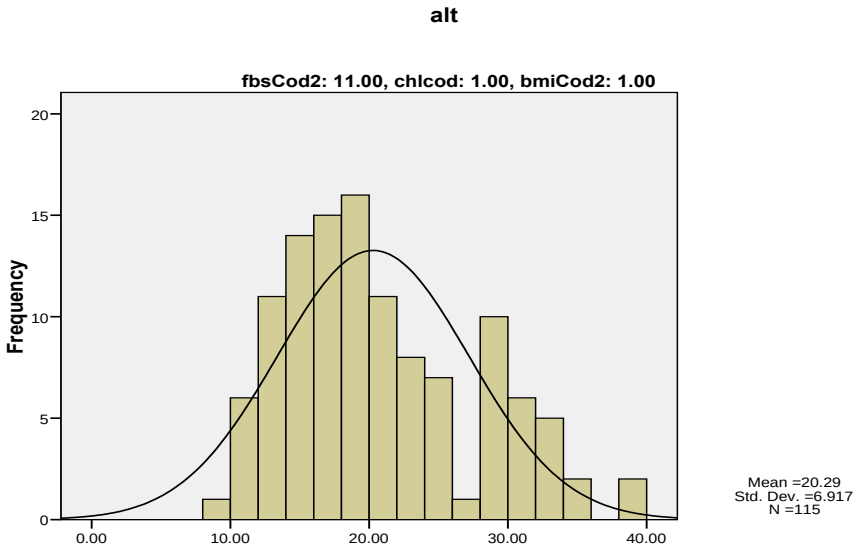
	فراوانی	میانگین ALT	انحراف معیار	P value
FBS<۱۲۶	۴۶۹	۲۳/۰۲	۹/۹۳	۰/۰۳۱
FBS>۱۲۷	۹۶	۲۶/۰۸	۱۲/۰۷	

جدول ۳- میانگین ALT سرم نمونه‌ها، بر حسب سطح TG، CHL، BMI

	فراوانی	میانگین ALT	SD	P value
TG<۱۴۰	۲۴۰	۲۲/۳۰	۹/۲۳	۰/۱۰۵
TG>۱۴۱	۲۲۹	۲۳/۷۹	۱۰/۵۹	
CHL<۲۰۰	۲۱۱	۲۰/۷۴	۷/۴۸	۰/۰۰۰۱
CHL>۲۰۱	۲۵۸	۲۴/۸۹	۱۱/۲۴	
BMI<۲۵	۲۲۰	۲۲/۰۵	۹/۲۸	
BMI:۲۵/۱-۳۰	۱۷۵	۲۳/۱۸	۹/۳۳	۰/۰۳۲
BMI>۳۰/۱	۷۴	۲۵/۵۴	۱۲/۵۵	

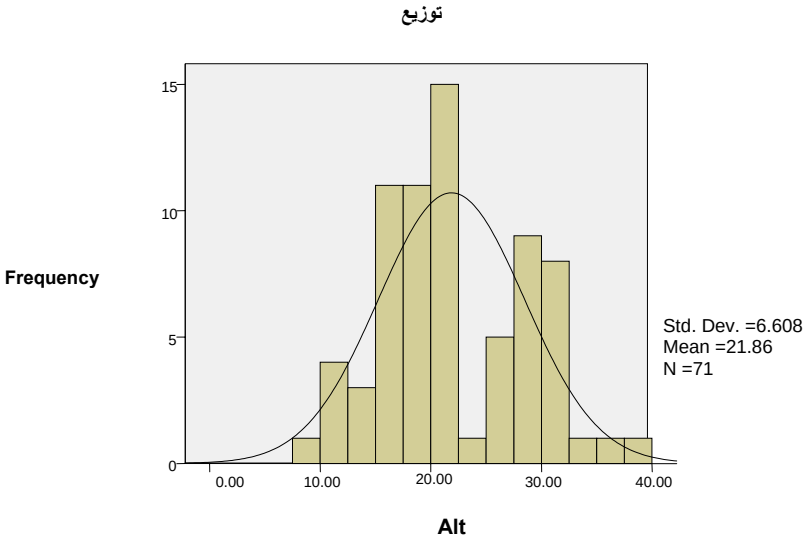


نمودار ۱: توزیع میزان ALT سرم در نمونه‌های مورد مطالعه



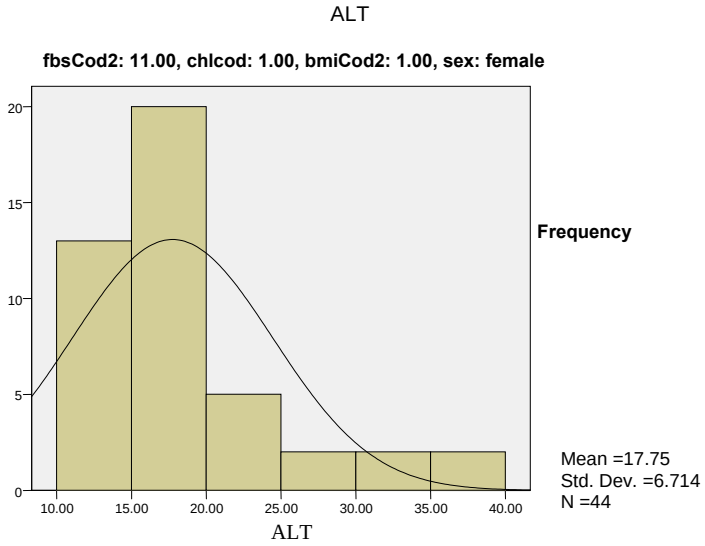
نمودار ۲- توزیع میزان ALT سرم در نمونه‌های سالم

این موضوع پس از تفکیک جنسیتی این نمونه‌های سالم نیز صدق می‌کند (نمودارهای ۳ و ۴)



نمودار ۳- توزیع میزان ALT سرم در نمونه‌های سالم مذکر

Std Dev=6.608 Mean=21.86



نمودار ٤- توزیع میزان ALT سرم در نمونه‌های سالم مونث

Mean=17.75
N=44 std.Dev=6.714

بحث

در این بررسی که بر روی ۵۶۵ نمونه انجام شد، حدود ۹۵٪ ALT در کل نمونه‌ها ۴۸IU/dL بود، که پس از حذف نمونه‌های غیر نرمال، حد فوقانی ALT در این جمعیت ۳۴/۱ IU/dL به دست آمد (۳۵/۶ IU/dL برای مردان ۳۱/۲ IU/dL برای زنان). نتایج ما با حدود بدست آمده در مطالعه Kariv و همکاران خیلی نزدیک است(۳).

حد فوقانی ALT نتایج حاصل از مطالعه‌ی ما نسبت به مطالعه Prati(۴) کمی بیشتر است ولی تقریباً مشابه نتایج بررسی است که در تهران انجام شده(۵)، که البته این مورد بیشتر درمورد ALT در مردان صدق می‌کند، حد فوقانی ALT طبیعی برای زنان در مطالعه تهران از ما کمتر است. با توجه به جمع این بررسی‌ها باید در نظر داشت هنگام تفسیر ALT بیماران، جنس، سن و BMI بیماران را مد نظر داشت، زیرا در خیلی از مواردی که بر طبق معیارهای قبلی ظاهرا ALT در محدوده‌ی طبیعی ۴۰ واحد یا کمی بیشر مثلاً ۴۷ است بر طبق معیار جدید ALT ممکن است غیر طبیعی تلقی شده و تصمیم‌گیری جهت درمان بیماران تغییر کند.

در این مطالعه، برخی از عوامل مرتبط با افزایش ALT مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه یافته‌های تحقیقات قبلی در باره ارتباط ALT با دیابت را تأیید می‌کند(۱۱-۷).

در کل، نمونه‌های مورد بررسی از نظر ارتباط بین ALT و BMI با ضریب همبستگی ۰/۱۳ و Pv=۰/۰۰۲ معنی‌دار شد. در مطالعه‌ی مشابه‌ای که در کره انجام شده نیز ارتباط قوی بین ALT و افزایش BMI دیده شد(۸).

رابطه‌ی ALT و BMI بالا در نمونه‌های سالم نیز بررسی گردید، و این ارتباط هم با Pv=۰/۰۳۲ به صورت خطی معنی‌دار گردید. در مطالعه‌ی تهران هم بین ALT و BMI ارتباط قوی دیده شد(۵).

برخی از مطالعات، مطرح کننده ارتباط سطح ALT با دیس‌لیپیدمی بوده‌اند(۱۲،۱۳). در این مطالعه ارتباط ALT با TG معنی‌دار شد. ولی با توجه به اینکه افزایش سطح TG نیز ارتباط قوی با دیابت و مقاومت به انسولین دارد(۱۴)، ارتباط بین ALT و TG در نمونه‌های سالم باآزمون آنالیز واریانس، بررسی گردید که معنی‌دار نشد. معنی‌دار نشدن خطی این رابطه در گروه سالم (در حالی که ارتباط همبستگی آن دو در کل نمونه تأیید شده بود) را شاید بتوان اینگونه توجیه کرد که در جمعیت کل نمونه‌ها، نمونه‌های دیابتی که دچار افزایش ALT هستند، متقابلاً دارای سطوح بالاتری از TG نیز می‌باشند و در نتیجه با حذف نمونه‌های دیابتی، عدم ارتباط این دو مشخص شده است. البته معنی‌دارنشدن رابطه را پس از حذف نمونه‌های دیابتی، می‌توان با توجه به کوچک بودن Pvalue به این موضوع نیز نسبت داد که حجم نمونه کم، سبب این حالت شده است و اگر حجم نمونه در حد بیشتری می‌بود چه بسا Pvalue کمتری نیز به دست می‌آمد. به هر حال می‌توان گفت که در جامعه آماری ما (با این حجم از نمونه) ارتباط معنی‌داری بین سطح ALT و میزان TG سرم پیدا نشد.

ارتباط بین ALT و سطح سرمی کلسترول در گروه سالم با آزمون آنالیز واریانس بررسی شده که به صورت خطی معنی‌دار شد. در این زمینه در مطالعات قبلی نتایج مشابهی وجود ندارد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، پس از تأیید نرمال بودن توزیع ALT در دو جنس، در نمونه‌های ظاهراً سالم با BMI و کلسترول طبیعی حدود ۹۵٪ ALT در مردان و زنان به ترتیب IU/dL ۳۵/۶ و IU/dL ۳۱/۲ محاسبه شد. در این بررسی، سطح ALT با سن، جنس، BMI، سطح FBS و کلسترول ارتباط داشت، ولی با تری‌گلیسرید ارتباط معنی‌داری دیده نشد.

منابع:

1- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. ***Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests***. Clinical Chemistry. 2000; 46(12): 2027-49.

2- Bergmeyer HU, Scheibe P, Wahlefeld AW. ***Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase***. Clin Chem. 1978; 24(1):58-73.

3- Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, et al. ***Re-evaluation of serum alanin aminotransferase***

upper normal limit & it's madulating factors in a large-scale population study. Liver International. 2006; 26(4): 445-50.

4- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. ***Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels.*** Annals of Internal Medicine. 2002 ; 137(1): 1-10.

5- Mohamadnejad, Pourshams A, Malekzadeh R, Mohamadkhani A, Rajabiani A, Asgari AA, et al. ***Healthy ranges of serum alanin aminotransferase levels in iranian blood donors.*** World J Gastroenrology. 2003;9(10): 2322-4.

6- Siest G, Schiele F, Galteau MM, Panek E, Steinmetz J, Fagnani F, et al. ***Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values.*** Clin Chem. 1975;21(8):1077-87.

7- Riegelman RK. ***Studying a Study & Testing a Test: How to Read the Medical Evidence***. 4th ed Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins:2000:133-42.

8- Kim J. Jo I. ***Relationship between body mass index and alanine aminotransferase concentration in non-diabetic Korean adults*** Eur J Clin Nutr. 2010;64(2):169-75.

9- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. ***Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, & the risk of type 2 diabetes in older men.*** Diabetes Care. 2005; 289(12): 2913-8.

10- Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Häkkinen AM, Tamminen M, et al. ***Effects of identical weight loss on body composition & features of insulin resistance in obese women with high & low liver fat content.*** Diabetes. 2003; 52(3):701-7.

11- Meybodi MA, Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. ***Prevalence of abnormal serum alanin aminotransferase levels in type 2 diabetic patients in iran.*** Pak J Biol Sci. 2008;11(18):2274-7.

12- Salmela PI, Sotaniemi EA, Niemi M, Mäentausta O. ***Liver function tests in diabetic patients.*** Diabetic Care.1984; 7(3):248-54.

13- West1 J, Brousil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A, et al. ***Elevated serum alanin transaminase in patient with type 1 or type 2 diabetes mellitus.*** QJM. 2006; 99(12): 871-6.

14- Stannard SR, Johnson NA. ***Insulin resistance & elevated triglyceride in muscle: more important for survival than 'thrifty' genes?.*** 2003;543 (3) 595-607.

15- Simonen PP, Gylling HK, Miettinen TA. ***Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardless of obesity.*** Diabetic Care. 2002; 25(9):1511-15.