



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

محسن آخوندی میبیدی^{۱*}، محمد حسین عسکرزاده^۲، نصرا... بشردوست^۳، محمد کاظم امیریگی^۴

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 پذیرش: ۱۳۸۹/۳/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۹/۱۷

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 (۴۰ IU/dL) 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، نمونه‌های خون وریدی هر فرد گرفته شد و سطح گلوکز، تری‌گلیسرید، کلسترول و آلانین آمینوترانسفراز پلاسما به روش آنزیمی با کیت (پارس آزمون- PARS AZMON kit (Iran)، سنجیده شد.

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

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

واژه‌های کلیدی: آلانین آمینوترانسفراز - حدود طبیعی - یزد

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 می شود (۱). به دنبال آسیب سلول کبدی، این آنزیم از هپاتوسیتها خارج شده و با مقادیر بالا وارد پلاسما می شود. با استفاده از روش های سنجش آنزیمی به کمک سوبسترای ویژه، می توان 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 می گیرد. سن و جنس تأثیر مهمی بر ALT دارد. خصوصاً متوسط سطح ALT از کودکی تا سن حدود چهل سالگی مرتباً افزایش می یابد که این تغییر در مردان بیشتر از زنان است. سطح ALT در مردان بعد از سن ۴۰ سالگی، سی درصد بیش از سن ۲۵ سالگی است. سطح ALT بعد از سن ۴۰ سالگی مجدداً شروع به کاهش می کند که این تغییر در مردان بارزتر است (۱).

در حال حاضر، میزان پایه طبیعی این آنزیم در سرم افراد نرمال ۴۰ واحد بین المللی در دسی لیتر در نظر گرفته می شود (۳). ولی در تحقیقاتی که اخیراً صورت گرفته، پایین تر بودن سطح نرمال آن در پلاسما را مطرح نموده اند. در مطالعه ای که توسط Kariv و همکاران انجام شد (۳)، حد فوقانی ALT در کل نمونه ها ۵۰/۱ IU/dL بود که پس از حذف نمونه های 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 مطالعه ای 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 طبقه ای انتخاب شدند.

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

نمونه های 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 (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 نمونه ها، میانگین مشخص شده و با اضافه کردن دو انحراف معیار Standard Deviation پرستایل ۹۵٪ افراد نرمال جامعه مشخص می شود و سطح بالا، طبیعی در نظر گرفته می شود (۶).

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

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

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 BMI و ALT در این بررسی دیده شد که در کل نمونه مورد بررسی، این ارتباط با ضریب همبستگی ۰/۱۳ و $Pv=0/002$ معنی‌دار شد.

در این مطالعه ارتباط ALT با TG با ضریب همبستگی ۰/۱۴۷ و $Pv=0/027$ معنی‌دار شد. ولی ارتباط بین ALT و TG در نمونه‌های سالم که با آزمون آنالیز واریانس، بررسی گردید، معنی‌دار نشد ($Pv=0/54$).

در این بررسی ارتباط بین ALT و سطح سرمی کلسترول ارتباط با ضریب همبستگی ۰/۱۴۲ و $Pvalue = 0/001$ به صورت خطی معنی‌دار شد.

جدول ۱- مشخصات نمونه‌های مورد بررسی

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

جدول ۲- میانگین ALT سرم نمونه‌های سالم و دیابتی

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

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

نتایج

از ۵۶۵ نمونه مورد بررسی، میانگین سنی افراد $61/27 \pm 14/35$ سال و میانگین BMI آنها $25/99 \pm 4/31$ بود. ۲۶۶ نفر از نمونه‌ها مرد و بقیه یعنی ۲۹۹ نفر زن بودند.

حدود ۹۵٪ ALT در کل نمونه‌ها ۴۸ IU/dL بود که $35/6 \text{ IU/dL}$ برای مردان و برای زنان $31/2 \text{ IU/dL}$ به دست آمد.

همانگونه که در نمودار ۱ نیز مشخص است، توزیع میزان ALT سرم در کل نمونه‌ها، که با تست نرمالیتی Kolmogorov-Smirnov مقایسه شد، نرمال نبود ($Pv=0/0001$). ولی توزیع میزان ALT سرم نمونه‌های سالم، یعنی نمونه‌های با BMI نرمال و سطح طبیعی کلسترول سرم، نرمال بوده است ($p=0/54$).

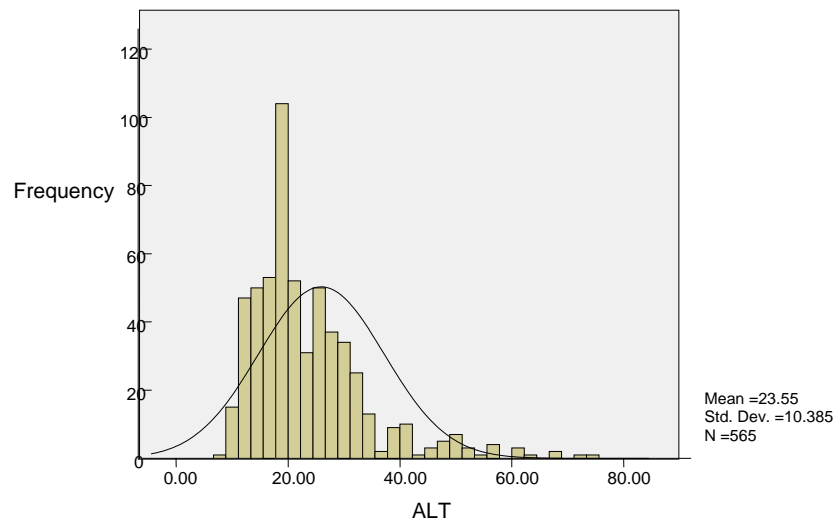
در این بررسی، پس از تأیید نرمال بودن توزیع ALT در دو جنس، در نمونه‌های سالم با BMI و کلسترول طبیعی حد فوقانی ALT در مردان و زنان به ترتیب $35/6 \text{ IU/dL}$ و $31/2 \text{ IU/dL}$ محاسبه شد (نمودارهای ۴ و ۳).

میانگین FBS نمونه‌ها $112/37 \pm 47/53 \text{ mg/dL}$ و برای TG و CHOI به ترتیب برابر $159/14 \pm 80/83 \text{ mg/dL}$ و $211/19 \pm 41/55 \text{ mg/dL}$ بود. میانگین ALT سرم آنها، $23/54 \pm 10/38 \text{ IU/dL}$ به دست آمد (جدول ۱).

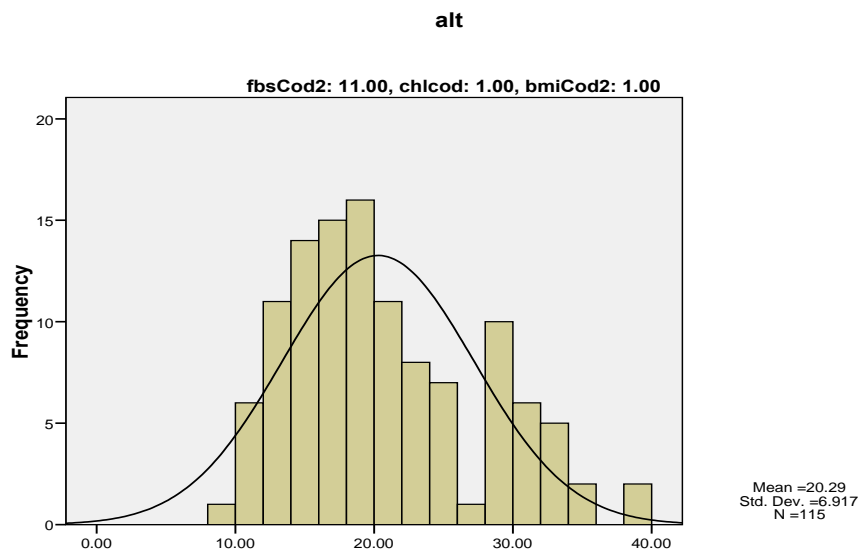
در نمونه‌های مورد مطالعه، ALT به طور معنی‌داری، در همبستگی با BMI ($r=0/13$, $p=0/002$)، FBS ($r=0/119$, $p=0/005$)، TG ($r=0/147$, $p=0/027$) و CHL ($r=0/142$, $p=0/001$) بود و همبستگی منفی با سن نشان می‌داد ($r=0/100$, $p=0/017$).

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

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

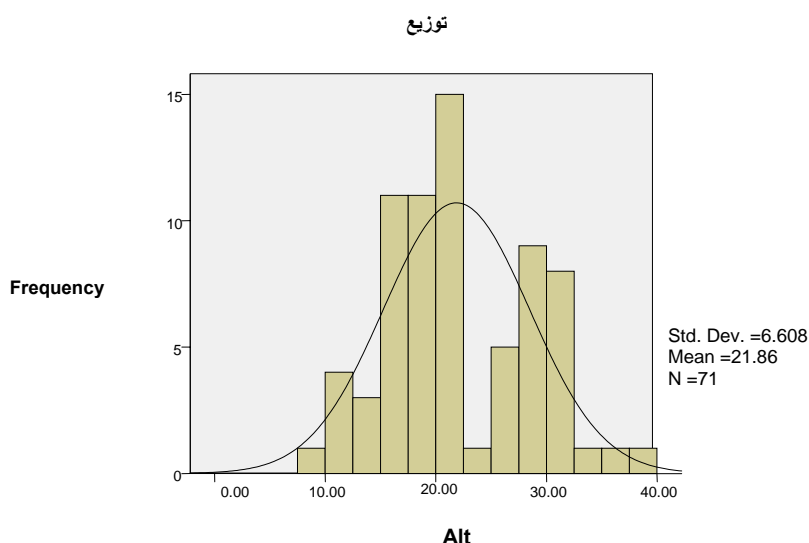


نمودار ۱: توزیع میزان ALT سرم در نمونه‌های مورد مطالعه



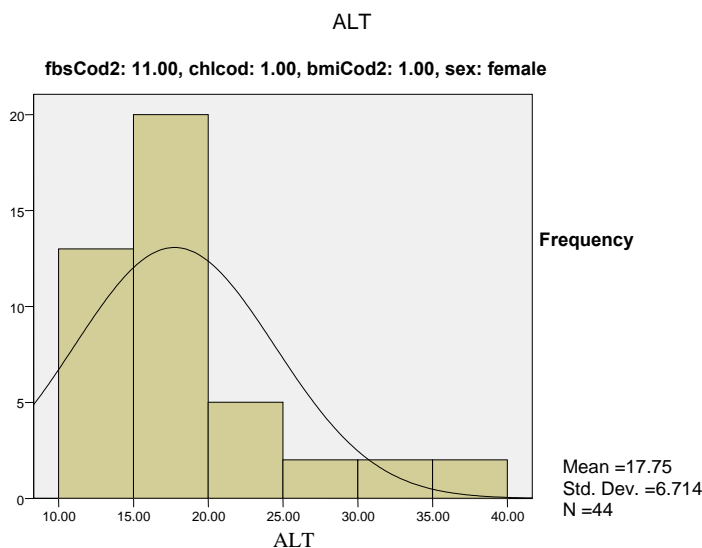
نمودار ۲- توزیع میزان ALT سرم در نمونه‌های سالم

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 ۴- توزیع میزان ALT سرم در نمونه‌های سالم مونث

Mean=17.75

N=44 std.Dev=6.714

بحث

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).

در این بررسی که بر روی ۵۶۵ نمونه انجام شد، حدود ۹۵٪ در ALT در کل نمونه‌ها ۴۸ IU/dL بود، که پس از حذف نمونه‌های غیر نرمال، حد فوقانی ALT در این جمعیت ۳۴/۱ IU/dL به

قوی با دیابت و مقاومت به انسولین دارد (۱۴)، ارتباط بین ALT و TG در نمونه‌های سالم با آزمون آنالیز واریانس، بررسی گردید که معنی دار نشد. معنی دار 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 معنی دار نشدن 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 معنی داری 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 معنی دار شد. در این زمینه در مطالعات قبلی نتایج مشابهی وجود ندارد.

نتیجه گیری

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 ۳۵/۶ IU/dL و ۳۱/۲ محاسبه شد. در این بررسی، سطح ALT با سن، جنس، BMI، سطح FBS و کلسترول ارتباط داشت، ولی با تری گلیسرید ارتباط معنی داری دیده نشد.

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 در مورد 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 ظاهراً ALT در محدوده‌ی طبیعی ۴۰ واحد یا کمی بیشتر 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 $Pv=0/002$ معنی دار 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 $Pv=0/032$ به صورت خطی معنی دار گردید. در مطالعه‌ی تهران هم بین ALT و BMI ارتباط قوی دیده شد (۵).

برخی از مطالعات، مطرح کننده ارتباط سطح ALT با دیس لیپیدمی بوده‌اند (۱۳، ۱۲). در این مطالعه ارتباط ALT با TG معنی دار شد. ولی با توجه به اینکه افزایش سطح TG نیز ارتباط

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 modulating 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- Westl 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.