Stergios Kechagias, med dr, överläkare, institutionen för medicin och vård/internmedicin, Hälsouniversitetet, och akutkliniken *(stergios.kechagias@lio.se)*

Mattias Ekstedt, doktorand, AT-läkare, institutionen för molekylär och klinisk medicin/gastroenterologi och hepatologi, Hälsouniversitetet; båda vid Universitetssjukhuset i Linköping

Ulrik L Mathiesen, verksamhetschef, överläkare, medicinkliniken, Oskarshamns sjukhus, Oskarshamn

Lennart Franzén, professor, överläkare, kliniken för patologi, Universitetssjukhuset, Örebro

Nytt referensintervall för ALAT fångar inte subklinisk leversjukdom

Sätt en lägre gräns för medicinska överväganden än den föreslagna!

Sammanfattat

Ett nytt gemensamt nordiskt referensintervall för ALAT har föreslagits. Detta innebär en höjning av övre referensvärdet jämfört med det som gäller idag.

En retrospektiv analys av biokemiska och histologiska data från 178 patienter med förhöjt ALAT-värde enligt nu gällande referensintervall har genomförts. Totalt 45 patienter (25 procent) hade ALAT-värden inom det föreslagna referensintervallet. Av dessa hade en patient normal leverhistologi. Bland de övriga var fettinfiltration i levern den vanligaste histologiska avvikelsen.

Det förefaller troligt att en betydande andel av de deltagande referenspersonerna i »Nordiska referensintervallsprojektet« har leversteatos.

Om det föreslagna övre referensvärdet för ALAT används som medicinsk beslutsgräns kommer många individer med subklinisk leversjukdom inte att uppmärksammas.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Mätning av ALAT i plasma eller serum är den vanligaste kliniskt kemiska analysen för att spåra eller värdera aktiviteten av leversjukdomar [1]. Nyligen publicerade Läkartidningen en artikel där Simonsson och medarbetare presenterade förslag till nya gemensamma nordiska referensintervall för 25 av de mest använda kemiska analyserna [2]. Dessa referensintervall har framtagits från resultat erhållna från cirka 3 000 i Norden boende vuxna referenspersoner och inkluderade 95 procent av referenspopulationens värden. Bland de mest iögonfallande förändringarna noteras att övre referensvärdet för ALAT föreslås höjas från nuvarande 0,6 µkat/l för kvinnor och 0,8 µkat/l för män till 0,75 respektive 1,1 µkat/l. Svensk förening för klinisk kemi rekommenderar att svenska laboratorier ska övergå till nya referensintervall under år 2004, och flera laboratorier har redan gjort detta.

Grundprincipen vid konstruktionen av ett referensintervall är att det ska inkludera 95 procent av en referenspopulations resultat. Nuvarande referensintervall för ALAT uppfyller dock inte detta kriterium. Enligt statistiska normalfördelningsprinciper utgående från de inkluderade personerna i »Nordiska referensintervallsprojektet« [3] kan man dra slutsatsen att av subjektivt friska personer boende i Norden uppvisar cirka 24 procent av männen och cirka 16 procent av kvinnorna förhöjda nivåer av ALAT enligt nu gällande referensintervall (Tabell I).

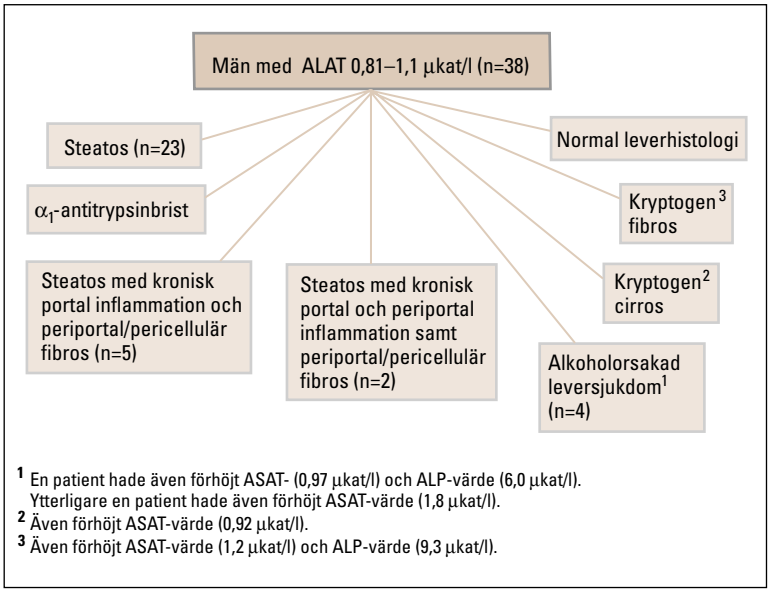
Genom en retrospektiv analys av ett stort svenskt material omfattande patienter som genomgått klinisk, biokemisk och histologisk leverutredning har vi värderat den föreslagna förändringen av det övre referensvärdet för ALAT med utgångspunkt i resultat erhållna vid undersökning av leverbiopsier.

Material och metod

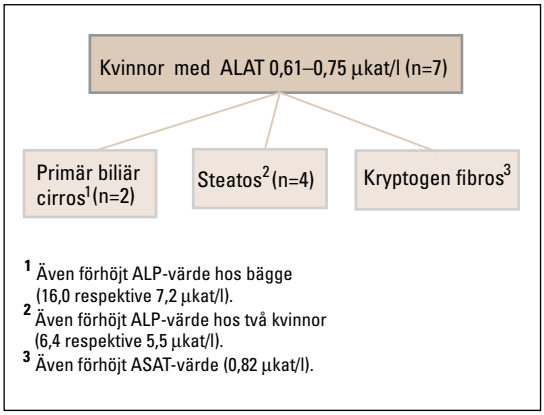
Studien baseras på en retrospektiv analys av kliniskt kemiska och histologiska data från 178 patienter (109 män och 69 kvinnor) med en ålder av 23 till 77 år (median 49 år) utan leverspecifika symtom eller kliniska tecken till leversjukdom, med kroniskt (>6 månader) förhöjt ALAT-värde med eller utan samtidig förhöjning av ASAT-/ALP-värden. Referensintervallen för ALAT, ASAT och ALP, vilka används för att i denna studie definiera förhöjda värden, framgår av Tabell I. Patientmaterialet finns till stora delar beskrivet i en tidigare publikation [4].

I korthet hade patienterna remitterats till sektionen för gastroenterologi och hepatologi alternativt till infektionskliniken vid Universitetssjukhuset i Linköping eller till medicinkliniken vid Oskarshamns sjukhus, och inklusionen skedde konsekutivt mellan åren 1988 och 1993.

Patienterna undersöktes kliniskt, och noggrann anamnes inklusive alkoholanamnes upptogs. Blodprovstagning genomfördes, och förutom leverprov, blodstatus och elektrolytstatus togs också blodprov för att om möjligt fastställa bak-



Figur 1. *Diagnoser bland 38 män med förhöjt ALAT-värde enligt nu gällande referensintervall. Med det föreslagna framtida referensintervallet skulle de anses ha »normalt« ALAT-värde.*



Figur 2. *Diagnoser bland 7 kvinnor med förhöjt ALAT-värde enligt nu gällande referensintervall. Med det föreslagna framtida referensintervallet skulle de anses ha »normalt« ALAT-värde.*

omliggande etiologi till de avvikande levervärdena. Härvid analyserades HBsAg, anti-HCV, järn, transferrinmättnad, ferritin, proteinfraktionering (inklusive ceruloplasmin), ANA, AMA (anti-mitokondriella antikroppar), SMA (antikroppar mot glatt muskulatur), kolesterol, triglycerider, TSH och T4.

Samtliga patienter genomgick perkutan leverbiopsi, vilken bedömdes av en patolog (Lennart Franzén) med särskilt intresse för leversjukdomar. Diagnos baserades på leverhistologi och resultat av blodprov. Alkoholorsakad leversjukdom ansågs föreligga när leverhistologi påvisade förändringar förenliga med överkonsumtion av alkohol och patientens alkoholkonsumtion anamnestiskt beräknades till >40 g/dygn för män och >20 g/dygn för kvinnor. Hos patienter där varken blodprov eller alkoholanamnes kunde fastställa orsaken till leversjukdomen ställdes en deskriptiv diagnos baserad på det histologiska utseendet vid granskning av leverbiopsin.

II Resultat

De diagnoser som ställdes hos samtliga patienter redovisas i Tabell II. Hos tre män, vilka samtliga uppvisade isolerad ALAT-stegring (0,86, 1,4 respektive 1,5 µkat/l), kunde inga histologiska avvikelser påvisas vid granskning av leverbiopsierna. Två kvinnor, vilka bägge uppvisade isolerad förhöjning av ALAT (0,82 respektive 1,5 µkat/l), hade likaledes normal leverhistologi.

Av sammanlagt 109 inkluderade män uppvisade 38 (35 procent) ALAT-värden mellan 0,81 och 1,1 µkat/l och skulle således med utgångspunkt i »Nordiska referensintervallsprojektet« i framtiden anses ha ALAT-värde inom referensintervallet. Som framgår av Figur 1 hade fyra av patienterna även förhöjt ASAT-värde med eller utan samtidig ALP-stegring. Samtliga dessa patienter hade patologisk leverhistologi. Resterande 34 manliga patienter med ALAT-värde mellan 0,81 och 1,1 µkat/l hade inga andra avvikelser i leverproven. Endast en av dessa hade normal leverhistologi, medan övriga 33 uppvisade patologiska avvikelser vid granskning av leverbiopsierna.

Av sammanlagt 69 inkluderade kvinnor uppvisade 7 (10 procent) ALAT-värde mellan 0,61 och 0,75 µkat/l och skulle således med utgångspunkt i »Nordiska referensintervallsprojektet« i framtiden anses ha ALAT-värde inom referensintervallet. Ingen av dessa kvinnor hade normal leverhistologi. Som framgår av Figur 2 hade bägge kvinnorna, vilka diagnostiserades ha primär biliär cirros, tydligt förhöjt ALP-värde. Två kvinnor med steatos hade även lätt förhöjt ALP-värde, medan kvinnan med kryptogen leverfibros hade lätt förhöjt ASAT-värde. Resterande två kvinnor, vilka diagnos-

Tabell I. Nuvarande referensintervall för ALAT, ASAT och ALP.

Komponent	Referensintervall, µkat/l
ALAT	
Män	0,20–0,80
Kvinnor	0,20–0,60
ASAT	
Män	0,20–0,80
Kvinnor	0,20–0,60
ALP	
Män/kvinnor	0,80–4,60

Tabell II. Diagnoser bland 178 patienter utan leverspecifika symtom med förhöjt ALAT-värde enligt nu gällande referensintervall.

Diagnos	Män (n=109)	Kvinnor (n=69)
Steatos	47	20
Steatos med kronisk portal inflammation och periportal/pericellulär fibros	14	5
Steatos med kronisk portal och periportal inflammation samt periportal/pericellulär fibros	4	10
Hepatit C	14	9
Alkoholorsakad leversjukdom	12	4
Kryptogen fibros	7	4
Primär biliär cirros (PBC)	2	9
Primär skleroserande kolangit	3	1
Kryptogen cirros	2	0
Autoimmun hepatit	0	2
»Nonalcoholic steatohepatitis« (NASH)	0	3
α_1-antitrypsinbrist (AAT-brist)	1	0
Normal	3	2

tiserades ha leversteatos, uppvisade inga övriga avvikelser i leverproven.

Diskussion

En förändring av en medicinsk beslutsgräns kan få betydande konsekvenser. Ett tydligt exempel på detta är glukoskoncentration i blod eller plasma. Glukosgränsen för definition av diabetes mellitus sänktes nyligen efter rekommendation från WHO [5]. Huvudsyftet med denna förändring var att bättre anpassa nivån till de glukoskoncentrationer vid vilka ökad risk för mikro- och makrovaskulära komplikationer föreligger. Enligt vissa uppskattningar ökade härmed prevalensen av diabetes mellitus med 7–8 procent.

Ur klinisk synvinkel härrör förhöjd ALAT-aktivitet i blodet i princip alltid från levern och utgör därför den i särklass mest använda kemiska analysen för att spåra leversjukdomar av vilka de flesta är subkliniska eller ger upphov till ospecifika symtom. Förhöjt ALAT-värde är således i klinisk praxis ett observandum och används i regel som ett medicinskt beslutsunderlag för att påbörja utredning med syfte att kartlägga orsaken till och graden av leverpåverkan. Om det övre referensvärdet för ALAT används som medicinskt beslutsunderlag är det av yttersta vikt att det i så stor utsträckning som möjligt särskiljer individer med leversjukdom, även om den skulle vara subklinisk, från leverfriska. Till skillnad från vid många andra sjukdomstillstånd finns vid leversjukdomar möjlighet att som referensmetod utnyttja histologisk undersökning. En normal leverbiopsi utesluter härvid i princip aktuell leversjukdom.

Av sammanlagt 178 patienter med förhöjt ALAT-värde enligt nuvarande referensintervall sågs i denna studie normal leverhistologi hos fem (2,8 procent). Detta överensstämmer mycket väl med grundprincipen vid konstruktion av referensintervall, där 2,5 procent av friska referenspersoner kommer att ha förhöjda värden.

Det nya föreslagna gemensamma nordiska referensintervallet för ALAT-värde innebär att cirka 21 procent av männen och cirka 14 procent av kvinnorna i Sverige »byter sida«, från att nu ha förhöjt ALAT-värde till att i framtiden uppvisa ALAT-värden inom referensintervallet. I denna studie tillhörde 45 individer (25 procent) denna grupp, varav endast en hade normal leverhistologi. Således kommer många individer, i synnerhet män, som idag utreds på grund av förhöjda levervärden, i framtiden inte att uppmärksammas om det nya övre referensvärdet för ALAT används som utgångspunkt för medicinska insatser och överväganden. Flera fördelar kan skönjas: minskade sjukvårdskostnader, minskad oro hos patienter, anhöriga och läkare samt minskad risk för inte sällan obefogad misstänksamhet från sjukvårdspersonalens sida angående patientens alkoholkonsumtion.

Normalvärde avslöjar inte risk för progressiv leverskada

Även om den föreslagna höjningen av övre referensvärdet för ALAT teoretiskt skulle kunna avspegla en ökande alkoholkonsumtion i befolkningen, i synnerhet bland män, är detta samband sannolikt av underordnad betydelse. Enligt »Nordiska referensintervallsprojektet« föreslås en höjning av övre referensvärdet för ALAT med 38 procent hos männen och 25 procent hos kvinnorna. Det är väl känt att män har högre ALAT-värde och att ALAT-aktiviteten i blodet korrelerar med kroppsvikten [6]. Det är därför rimligt att anta att den föreslagna höjningen av övre referensvärdet för ALAT avspeglar en ökande kroppsvikt i populationen. Den ökande prevalensen av övervikt och obesitas i befolkningen är mest uttalad bland män [7], och detta torde därför vara den huvudsakliga förklaringen till att övre referensvärdet för ALAT föreslås höjas relativt mer för männen.

Av resultaten från denna studie att döma avspeglar den föreslagna höjningen av övre referensvärdet för ALAT inte bara den ökande kroppsvikten i befolkningen, utan sekundärt härtill uppkomsten av patologiska förändringar i leverparenkymet. Som framgår av Figur 1 och Figur 2 hade majoriteten av patienterna, vilka hittills ansetts ha förhöjda ALAT-värden men som i framtiden kommer att ha värden inom referensintervallet, fettinfiltration med eller utan kronisk inflammation och fibros i levern som orsak till ALAT-stegringen.

Man har i såväl svenska [4] som amerikanska studier [8] visat att upp till 90 procent av patienterna med kroniskt förhöjda aminotransferaser, vilka inte kan förklaras med anamnestiska uppgifter eller specifika blodprov som används för att kartlägga etiologin till leversjukdomar, har någon grad av steatos i levern som orsak till de förhöjda aminotransferaserna.

Prevalensen av leversteatos som inte orsakas av överkonsumtion av alkohol har rapporterats till 20 procent [9]. Traditionellt har leversteatos ur hepatologisk synvinkel ansetts som ett benignt tillstånd, varför den föreslagna justeringen av övre referensvärdet för ALAT skulle kunna anses vara betydelselös.

Emellertid har man under senare år börjat omvärdera betydelsen av fettinfiltration i levern. En del av patienterna, för närvarande okänt hur stor andel, anses kunna få en progredierande leverskada karakteriserad av hepatocellulär nekros, inflammatoriska infiltrat och fibros. Tillståndet, vilket i anglosaxisk litteratur benämns nonalcoholic steatohepatitis (NASH), kan progrediera till cirros och leversvikt [10]. Den bakomliggande mekanismen till den progredierande leverskadan anses vara oxidativ stress inducerad av ansamlingen av triglycerider i levercellerna [11]. Positiva effekter vid NASH har rapporterats vid behandling med såväl metformin [12] som rosiglitazon [13], något som antyder intressanta framtida möjligheter att med läkemedel förebygga en progressiv fibrosutveckling i levern och därmed hotande cirros hos patienter med NASH.

Separat övre medicinsk beslutsgräns bör användas

Förutom den risk för framtida progressiv leverskada som finns vid leversteatos synes tillståndet viktigt att identifiera även av andra skäl. Utöver excessiv alkoholkonsumtion är utveckling av leversteatos nära associerad till obesitas, bukfetma och insulinresistens [14], faktorer som samtliga är knutna till risk för framtida kardiovaskulärt insjuknande. Att identifiera leversteatos tidigt framstår därför alltmer betydelsefullt, i synnerhet som dietförändringar och viktnedgång tycks ha positiv effekt på såväl fettinfiltrationen i levern som de förhöjda aminotransferaserna [15-17].

Således framkommer också flera potentiellt negativa kliniska konsekvenser av det föreslagna förändrade referensintervallet för ALAT. Simonsson och medarbetare [2] betonar vikten av att skilja mellan referensintervall och medicinsk beslutsgräns. Om övre referensvärdet för ALAT skulle höjas blir denna skillnad än mer påtaglig vad beträffar en viktig kliniskt kemisk analys. I en italiensk studie [18] – där man inkluderade personer med BMI <25 utan pågående medicinering och med normala värden för kolesterol, triglycerider och glukos – har man till och med föreslagit att sensitiviteten för upptäckt av subklinisk leversjukdom skulle förbättras om övre referensvärdet för ALAT sänktes till 0,5 µkat/l för män respektive 0,32 µkat/l för kvinnor.

Vid konstruktion av referensintervall för ALAT är det naturligtvis inte möjligt att använda sig av leverbiopsi, en undersökningsmetod som potentiellt är behäftad med komplikationer. Emellertid framstår det som sannolikt att man i »Nordiska referensintervallsprojektet« inkluderat många personer med avvikande leverhistologi, i synnerhet med leversteatos. Om det nya föreslagna övre referensvärdet för

ALAT används som medicinsk beslutsgräns kommer förekomsten av leversjukdomar att underskattas. I likhet med vad som är fallet för t ex glukos- och kolesterolkoncentrationerna föreslår vi att man i så fall använder sig av en separat övre medicinsk beslutsgräns.

Sammanfattningsvis visar denna studie att med normal leverbiopsi som »gold standard« bör ALAT-värden överstigande 0,6 µkat/l för kvinnor och 0,8 µkat/l för män föranleda medicinska överväganden.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. J Hepatol 1996;25(Suppl 1): 47-51.
2. Simonsson P, Mårtensson A, Rustad P. Nya gemensamma nordiska referensintervall inom klinisk kemi. Bättre bas för klinisk bedömning och samarbete. Läkartidningen 2004;101:901-5.
3. Rustad P. Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry – Proposal by Nordic Reference Interval Project (NORIP). Klinisk biokemi i Norden 2003;15:10-7.
4. Mathiesen UL, Franzén LE, Frydén A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. Scand J Gastroenterol 1999;34:85-91.
5. Groop L. Ny diagnostik och klassifikation av diabetes. Läkartidningen 1998;95:5151-5.
6. Wejstål R, Hansson G, Lindholm A, Norkrans G. Persistent alanine aminotransferase elevation in healthy Swedish blood donors – mainly caused by obesity. Vox Sang 1988;55:152-6.
7. Lindström M, Isacsson SO, Merlo J. Increasing prevalence of overweight, obesity and physical inactivity: two population-based studies 1986 and 1994. Eur J Public Health 2003;13:306-12.
8. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Clin Gastroenterol 1999;94:3010-4.
9. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis 2001;21:17-26.
10. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413-9.
11. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two »hits«? Gastroenterology 1998;114:842-5.
12. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001;358:893-4.
13. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-ligand rosiglitazone. Hepatology 2003;38:1008-17.
14. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2001;121:710-23.
15. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology 1990;99:1408-13.
16. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: A reversible condition. Acta Med Scand 1986;220:83-8.
17. Keffe E, Adesman P, Stenzel P. Steatosis and cirrhosis in an obese diabetic, resolution of fatty liver by fasting. Dig Dis Sci 1987;32:441-5.
18. 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. Ann Intern Med 2002;137:1-9.

= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Recently a new reference interval for serum ALT, based on samples from up to 3000 healthy adult reference persons, was proposed. In the present study we performed a retrospective analysis of biochemical and histological data from 178 asymptomatic patients currently considered to have increased ALT. Forty-five patients (25%) had serum ALT levels within the new proposed reference interval. Of those, only one had normal liver histology. Of the remaining 44 patients with abnormal liver histology, 34 exhibited fatty infiltration. It is concluded that if the new proposed reference interval for serum ALT is used as »healthy« ranges, the sensitivity of this test in identifying subclinical liver disease will be decreased.

Stergios Kechagias, Mattias Ekstedt, Ulrik L Mathiesen, Lennart Franzén
Correspondence: Stergios Kechagias, Institutionen för medicin och vård/internmedicin, Berzelius Science Park, Universitetssjukhuset, SE-581 85 Linköping, Sweden *(Stergios.Kechagias@lio.se)*