

UiT

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

## Betydning av lett patologiske leverenzymer i normalbefolkningen. Tromsøundersøkelsen.

*Metabolske forandringer hos personer med lett patologiske verdier av leverenzymer sammenliknet med personer med normale eller betydelig patologiske verdier*

**Victoria Therese Isaksen**

MK-09

MED-3950 - 5. årsoppgaven

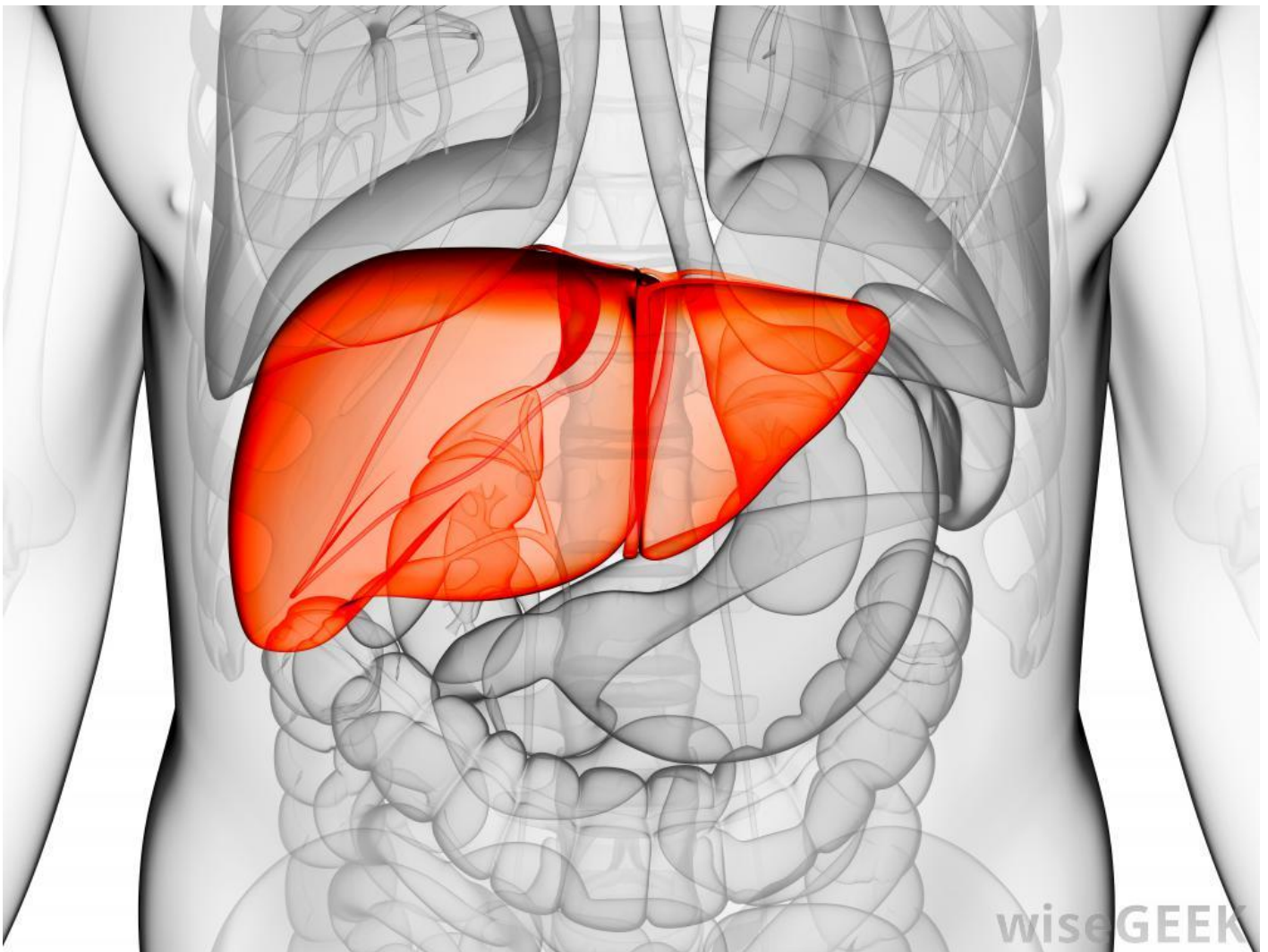
Profesjonsstudiet i medisin ved UiT Norges arktiske universitet

Tromsø, 2. juni 2014

Veileder: Eyvind J. Paulssen

Professor/overlege, Gastromedisinsk seksjon, Medisinsk klinikk, UNN Tromsø og

Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet



## ***Innholdsfortegnelse***

<b>Forkortelser .....</b>	<b>3</b>
<b>Sammendrag .....</b>	<b>4</b>
<b>Bakgrunn .....</b>	<b>5</b>
<i>Levermarkører i blod .....</i>	<i>5</i>
<i>Non-alkoholisk fettleversykdom.....</i>	<i>6</i>
<i>Metabolsk syndrom .....</i>	<i>7</i>
<i>Tromsøundersøkelsen: Tromsø 6 .....</i>	<i>7</i>
<i>Formål .....</i>	<i>8</i>
<b>Materiale og metoder .....</b>	<b>8</b>
<b>Resultater .....</b>	<b>10</b>
<i>Leverprøver &gt;2x ULN som prediktor for metabolske forstyrrelser .....</i>	<i>11</i>
<b>Diskusjon.....</b>	<b>12</b>
<b>Konklusjon .....</b>	<b>15</b>
<b>Referanser .....</b>	<b>16</b>

### *Forkortelser*

ALAT – alanin aminotransferase

ALP – alkalisk fosfatase

ASAT – aspartat aminotransferase

BMI – body mass index, kroppsmasseindeks

GT – gamma- glutamyl transpeptidase

HOMA-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance

HRI – hepatorenal indeks

NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease, non-alkoholisk  
fettleversykdom

ULN – upper limit of normal, øvre referansegrense

## **Sammendrag**

### **Bakgrunn**

Transaminaser og gamma glutamyl transpeptidase (ASAT, ALAT og GT) er alle markører på leversykdom. Høye plasmanivåer av transaminaser tyder på levercelleskade, mens GT er primært en galleveismarkør. Kroniske leversykdommer som non-alkoholisk fettleversykdom er også vist å gi økte verdier av disse markørene. I den sjette Tromsøundersøkelsen var varslingsgrensa for videre medisinsk oppfølging av leverprøvene satt til to ganger øvre normalgrense. Formålet med denne oppgaven er å undersøke om denne grensa var satt rett, ved å sammenlikne personer over varslingsgrensa med de som hadde verdier mellom øvre normalgrense og varslingsgrensa, for å finne ut om det var forskjell i metabolske parametere hos disse gruppene.

### **Materiale og metoder**

Vi gjennomførte en tverrsnittstudie der vi sammenliknet personer fra Tromsø 6 som hadde henholdsvis normale, lett forhøyede (1-2x øvre normalgrense) og forhøyede (>2x øvre normalgrense) leverenzymmer. Det ble utført ultralyd lever med måling av hepatorenal indeks, målt høyde, vekt og tatt blodprøver, inkludert fastende glukose og insulin. Vi utførte binomial logistisk regresjon med grupperte variabler av ASAT, ALAT, GT, ALP, steatose og BMI som uavhengige variabler og insulinresistens (HOMA-IR >3) som utfallsvariabel.

### **Resultater**

ASAT, ALAT, GT og ALP >2x øvre normalgrense viste signifikant økt odds ratio for insulinresistens sammenliknet med normale eller lett økte verdier. Sammenhengen fantes ikke for samlede leverprøver, og den var kun grensesignifikant når vi justerte for steatose og BMI. I samlet modell viste moderat og alvorlig steatose en signifikant sammenheng med redusert insulinsensitivitet.

### **Konklusjon**

Det er en signifikant sammenheng mellom økte leverenzymmer i blod og insulinresistens. Denne er sannsynligvis en mediator i sammenhengen mellom fettleversykdom og insulinresistens. Varslingsgrensa for leverprøver i Tromsø 6 var, på bakgrunn av våre resultater, satt riktig.

## Bakgrunn

### Levermarkører i blod

Alanin aminotransferase (ALAT) og aspartat aminotransferase (ASAT) betegnes med fellesuttrykket transaminaser. Disse markørene er begge enzymer som normalt finnes i cytosol og i mitokondriene i cellen. ALAT finnes i hovedsak i hepatocytter, og er derfor den mest leverspesifikke transaminasen, mens ASAT finnes i hjerte- og skjelettmuskulatur i tillegg til i lever. Frigjøring av transaminaser til blod er et tegn på celledskade, og en kan bruke den innbyrdes forskjellen i plasmaverdier for ASAT og ALAT til å si noe om hvor celledskaden er.

Gamma- glutamyl transpeptidase (gamma-GT/GT) er et enzym som i hovedsak finnes i galleveisepitelet, men også i nyrer, prostata og pancreas. Plasmaverdien av GT øker mest ved gallestuvning, mens verdien øker moderat ved hepatocellulære tilstander, som for eksempel ved steatose.

Alkalisk fosfatase (ALP) er et integrert membranprotein i cellemembranen. Det finnes for det meste i gallegangsnære hepatocytter, men også i tynntarmsepitel, nyretubuli, osteoblaster, placenta og nøytrofile granulocytter. Stigning i plasmaverdier av ALP kommer hos voksne i de fleste tilfeller fra galleveier, og høye verdier av ALP tyder som oftest på gallestuvning, mens hepatocellulære tilstander gir moderat stigning.

De viktigste årsakene til økte verdier av transaminaser, GT og ALP er ikke-alkoholisk fettleversykdom, eksessivt alkoholinntak, medikamentbruk, viral hepatitt, galleveissykdom, autoimmun lever- eller galleveissykdom og malignitet. (1)

ASAT	Kvinner	15 - 35 U/L
	Menn	15 - 45 U/L
ALAT	Kvinner	10 - 45 U/L
	Menn	10 - 70 U/L
GT	Kvinner < 40 år	10 - 45 U/L
	Kvinner > 40 år	10 - 75 U/L
	Menn < 40 år	10 - 80 U/L
	Menn > 40 år	15 - 115 U/L
ALP		35 - 105 U/L

Tabell 1: Referansegrenser for enzymene omtalt i oppgaven

### ***Non-alkoholisk fettleversykdom***

Non-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) er en av de vanligste kroniske leversykdommer i den vestlige verden i dag. Tilstanden er tett assosiert med insulinresistens, overvekt og patologiske verdier av transaminaser, ALP og GT, og regnes som en av tilstandene som inngår i det metabolske syndrom (2,3)

Tilstanden debuterer med steatose (fettlever), og kan progrediere til steatohepatitt og cirrhose. Steatose er i seg selv ikke skadelig for leveren med tanke på funksjon. Steatohepatitt og cirrhose vil imidlertid kunne gi tap av leverfunksjon. Disse mekanismene henger sammen med mekanismene som gir hepatisk insulinresistens, Det antas at stort inntak av fruktose fører til høy de novo lipogenese (nysyntese av fett) med tilhørende akkumulering av triglyserider i hepatocytten, samt inflammasjon og redusert insulinfølsomheten i hepatocytten. (4)

Gullstandard for diagnose av NAFLD er biopsi. Dette er imidlertid en invasiv prosedyre med dertil hørende risiko for komplikasjoner. Derfor brukes ofte radiologiske metoder for diagnostisering. Dette inkluderer CT, MR og ultralyd. På grunn av stråledosen ved CT-undersøkelse og kostnaden ved MR, velges som oftest ultralyd når en ønsker å diagnostisere leversteatose, da dette er billig, enkelt og uten strålebelastning. (5)

Subjektiv vurdering av steatose ved ultralydundersøkelse har imidlertid en betydelig grad av både intra- og interobservatør-variabilitet. For å redusere denne variabiliteten noe og få et kvantitativt mål på leversteatose, kan en bruke hepatorenal indeks (HRI). Dette gjøres ved å måle gråtone (ekkoegenisitet) av lever- og nyreparkenym på en skala mellom 0 og 255, og ta forholdstallet mellom gjennomsnittet av disse to tallverdiene, slik at formelen blir:

$$HRI = \text{gjennomsnittlig gråtone lever} / \text{gjennomsnittlig gråtone nyre}$$

Lever- og nyreparenkym skal i utgangspunktet ha omtrent samme ekkogenisitet på ultralyd. En HRI på 1,0 vil derfor være normal. Klassifiseringen av steatose er som følger:

*HRI 1,05 – 1,24: Mild steatose*

*HRI 1,25 – 1,64: Moderat steatose*

*HRI 1,65 eller mer: Alvorlig steatose*

Hepatorenal indeks har også en grad av variabilitet. For å diagnostisere 5 % steatose med en sensitivitet på 100 % og en spesifisitet på 91 %, må en bruke en HRI-grense på 1,49 (5).

### ***Metabolsk syndrom***

Metabolsk syndrom er et stort folkehelseproblem på verdensbasis, og er blant de fremste dødsårsakene i den vestlige verden i dag. Navnet er en samlebetegnelse på en rekke tilstander relatert til livsstil. Disse er fedme, insulinresistens/diabetes type 2, dyslipidemi, hypertensjon og leversteatose, der insulinresistens regnes for å inngå i den patofysiologiske mekanismen som forårsaker (6,7).

### ***Tromsøundersøkelsen: Tromsø 6***

Den sjette tromsøundersøkelsen (Tromsø 6) ble gjennomført i 2007-2008. Alle innbyggere bosatt i Tromsø fikk invitasjon til å delta. Undersøkelsene ble gjort i to omganger, og omfattet både spørreskjemaer, klinisk undersøkelse og blodprøver. Alle prøvene som ble tatt hadde varslingsgrense for videre medisinsk oppfølging hos enten fastlege eller spesialist. (8)

De leverprøvene som ble tatt i Tromsø 6 var ASAT, ALAT og GT. For disse ble varslingsgrensa satt til 2x øvre normalgrense (upper limit of normal, ULN). Alle som hadde en eller flere leverprøver over varslingsgrensa, ble fulgt opp med nytt sett blodprøver, og dersom prøvene fortsatt var over grensa, ble det gjort ultralyd med hepatorenal indeks høsten 2008.

Det finnes noen kliniske studier som har brukt leverenzymer som eksklusjonskriterium dersom verdiene har vært over 2-3x ULN. I en metaanalyse av disse studiene (9), fant en at verdier over 3x ULN er svært sjeldne, og har en sammenheng med overvekt, men at disse personene ikke har økt risiko ved å delta i kliniske utprøvningsstudier enn andre. Metabolske problemstillinger utenom overvekt

var ikke studert. Det finnes derfor ikke litteratur som kan svare på hvor høye verdier av leverenzymmer som er assosiert med metabolske forandringer i den *generelle* befolkningen.

### **Formål**

Vi ønsket å sammenlikne gruppa med leverprøver over varslingsgrensa for leverenzymmer i Tromsø 6 med personer som hadde lett økte verdier (1-2x ULN), og et utvalg av personer som hadde normale leverenzymverdier. Fokus for denne sammenlikningen var metabolske forstyrrelser.

*Hypotese:* Det fantes forskjell i grad av metabolske forstyrrelser mellom de ovennevnte gruppene i Tromsø 6.

### **Materiale og metoder**

Vi søkte Regional Etisk Komité (REK) og Tromsøundersøkelsen om tillatelse til å identifisere og kontakte personer med lett økte leververdier fra Tromsø 6, samt et utvalg av personer med normale verdier, matchet med tanke på alder og kjønn. Denne søknaden ble innvilget i mai 2013, og vi fikk tilgang til personnumre for ovennevnte utvalg fra Tromsøundersøkelsen i august 2013. Vi fikk også utlevert datafiler med variabler fra Tromsø 6 i mars 2014 for dette utvalget, samt for personer som allerede var fulgt opp med tanke på økte leververdier.

Det fantes til sammen 22 deltakere som hadde leververdier mellom øvre normalgrense (ULN) og 2x øvre normalgrense (2x ULN) i 2008. Ved inklusjon var to av disse døde, resten av deltakerne fikk invitasjon til å være med i studien.

45 deltakere med normale prøver i 2008 ble tilfeldig trukket ut fra deltakerne i Tromsø 6. Av disse var fire døde og to flyttet, resten fikk invitasjon til studien.

Deltakerne fikk tilsendt et informasjonsskriv om studien, samt et samtykkeskjema og et spørreskjema. De som ønsket å delta, signerte på samtykkeskjemaet og sendte dette, sammen med det ferdig utfylte spørreskjemaet, tilbake til oss. De ble så innkalt til ultralydundersøkelse og blodprøver ved UNN Tromsø i løpet av høsten og vinteren 2013/14.

Vi gjennomførte en tverrsnittsstudie der vi undersøkte deltakerne med ultralyd av lever, inkludert hepatorenal indeks. Det ble tatt tre repetisjoner av HRI-målingen, med en samtidig visuell vurdering av leverparenkymet. Vi registrerte også høyde og



vekt, informasjon om symptomer/helseplager, tidligere sykdommer, medikamentbruk og alkoholinntak. Blodprøver som ble tatt var ASAT, ALAT, GT, ALP, glukose, HbA1c, insulin og c-peptid, samt blodprøver som tester for de hyppigst forekommende kroniske autoimmune og virale leversykdommer: Immunoglobulin G og M (IgG og IgM), hepatitt B og C antistoffer og antigen, ANA, P-ANCA, C- ANCA, anti-PDH (AMA) og F-actin antistoff (SMA). Deltakerne hadde fått beskjed om å faste over natten. Veileder gjennomførte undersøkelsene på en del av deltakerne for å få avsluttet datainnsamlingen tidsnok.

Spørreskjemaet vi sendte ut var laget med et utvalg av spørsmål som ble brukt i spørreskjemaene i Tromsø 6, og som gjennom dette var validert. Skjemaet vårt fokuserte på subjektiv helse, bruk av helsetjenester, tidligere sykdommer og medisinbruk, alkoholforbruk, fysisk aktivitet og kosthold.

Variabel	Gruppe	Verdier
HRI	Normal	< 1,05
	Mild steatose	1,05-1,24
	Moderat steatose	1,25-1,64
	Alvorlig steatose	≥ 1,65
HOMA-IR	Normal	< 3,0
	Lett insulinresistens	3,0-4,9
	Insulinresistens	≥ 5,0
BMI	Normal-/undervekt	< 25,0
	Overvekt	25,0-29,9
	Fedme	≥ 30,0

Ut ifra fastende glukose og insulin kalkulerte vi HOMA-IR

**Tabell 2:** Kategorisering av kontinuerlige variabler brukt i analysene

(Homeostasis model assessment of insulin resistance) etter formelen:

$$HOMA-IR = \text{fastende glukose} \times \text{fastende insulin} / 22,5$$

### Statistikk

Statistikk og skrijving ble gjennomført av undertegnede student våren 2014.

Statistikkpakken IBM SPSS Statistics versjon 21 ble brukt til deskriptive analyser som gjennomsnitt, frekvenser og krysstabeller, samt binomial logistisk regresjon (10). Signifikansnivå ble satt til 5 %.

## Resultater

81 deltakere ble inkludert: 44 fra varslingsgruppen (>2x ULN), 13 med lett forhøyede verdier (1-2x ULN) og 24 med normale verdier.

Det var 63 kvinner og 18 menn. Av de inkluderte deltakerne uteble 3 deltakere fra oppfølgingsundersøkelsene, og én deltaker tok kun blodprøver, grunnet nyretransplantasjon og atrofi av hennes egne nyrer. Disse deltakerne tilhørte gruppen med normale leverprøver. Vi hadde dermed 77 deltakere med fullstendige data, og 78 deltakere med blodprøver.

Fire deltakere hadde kjent malign sykdom og 17 deltakere hadde kjent leversykdom. Kjent leversykdom var i vårt materiale følgende tilstander: Patologiske leverprøver, gallesteinssykdom, steatose, to tilfeller av tidligere gjennomgått hepatitt og én deltaker med primær biliær cirrhose.

Av de 5000 deltakerne i Tromsø 6 som tok leverprøver hadde 9 personer verdier av leverenzymmer >3x ULN, mens det ved oppfølgingsundersøkelsen kun var 4 personer med verdier >3x ULN. Av de 13 deltakerne som i Tromsø 6 hadde lett patologiske verdier, var kun 6 deltakere innen samme gruppe ved oppfølging. 28 av de 44 som i Tromsø 6 hadde verdier over 2 ganger ULN hadde kun lett patologiske verdier ved oppfølging (se tabell 3).

Enzymer gruppert i felles variabel, målt i Tromsø 6	Enzymer gruppert i felles variabel, målt ved oppfølging					Totalt
	Normal	1-2x ULN	2-3x ULN	>3x ULN		
Normal	18	1	0	0	19	
1-2x ULN	5	6	0	2	13	
2-3x ULN	2	25	8	0	35	
>3x ULN	4	3	0	2	9	
Totalt	29	35	8	4	76	

Tabell 3: Gruppering av deltakere mht leverprøver i Tromsø 6 i forhold til oppfølging

Variabel	Gj.snitt	Std.avvik
Alder	64,1	10,8
BMI	29,2	5,2
HRI	1,15	0,3
HOMA-IR	2,78	10,7
Glukose	5,8	1,3
ASAT	33,3	13,8
ALAT	41,4	22,1
GT	94,7	86,0
ALP	82,9	37,7

Tabell 4: Kontinuerlige variabler, målt ved oppfølgingsundersøkelse

Datamaterialet var venstreforskjøvet for variablene GT og HOMA-IR. Disse to variablene hadde også, sammen med ALP, ASAT og ALAT, ekstremobservasjoner som ga store standardavvik (se tabell 4).

Ved gruppering av variablene BMI, HRI, HOMA-IR, ASAT, ALAT, GT og ALP, var alle variablene unntatt BMI venstreforskjøvet, med normalgruppa som den største. BMI var normalfordelt, med overvektsgruppa som den største.

### **Leverprøver >2x ULN som prediktor for metabolske forstyrrelser**

Når hvert av leverenzymene testes i hver sin modell, med redusert insulinfølsomhet (HOMA-IR >3) som utfallsvariabel, får vi signifikante resultater med høye odds ratio. Av de fire leverenzymene er det ALAT som har størst effekt og høyest signifikans. Effekten forsvinner når leverenzymene samles til en fellesvariabel, der deltakerne grupperes etter om de har ett eller flere enzymer i gruppen 1-2x ULN eller >2x ULN (tabell 5).

Leverenzymene hver for seg får et mindre odds ratio og er kun grensesignifikante når det kontrolleres for steatose og BMI (tabell 6). Igjen ser vi at ALAT er det viktigste enzymet, med grensesignifikant resultat.

For øvrig ser vi at moderat og alvorlig steatose predikerer insulinresistens signifikant, mens BMI ikke gjør det. Alder og høyt blodtrykk (kategori ja/nei) hadde ikke signifikant effekt.

Det var ingen signifikante resultater for prøver mellom ULN og 2x ULN. Med insulinresistens som utfallsvariabel har lett økt ALAT et OR= 1,9, p= 0,35. Lett økt ASAT har OR= 1,4, p= 0,59, GT har OR= 0,7, p=0,50 og ALP har OR= 0,5, p=0,42 (alle uavhengige variabler testet i separate modeller).

Variabel	OR	Sig.	95 % KI	
ALAT (>2xULN)	29,1	<0,01	3,1	273,4
ASAT (>2xULN)	10,5	0,01	1,7	63,9
ALP (>2xULN)	10,5	0,01	1,7	63,9
GT (>2xULN)	3,3	0,05	0,98	11,1
Høye leverprøver, samlet (>2xULN)	2,0	0,35	0,5	9,0

**Tabell 5:** Odds ratio for redusert insulinfølsomhet. Prøver målt ved oppfølging, hver variabel testet i separat modell

Variabel	OR	Sig.	95 % KI	
ALAT (>2xULN)	10,5	0,08	0,8	146,0
ASAT (>2xULN)	2,0	0,62	0,1	33,7
GT (>2xULN)	1,5	0,62	0,3	7,6
ALP (>2xULN)	2,0	0,62	0,1	33,7
Moderat steatose	11,0	0,04	1,1	109,5
Alvorlig steatose	22,9	0,03	1,4	365,5
Overvekt	1,4	0,7	0,2	10,1
Fedme	0,8	0,8	0,1	5,8

**Tabell 6:** Odds ratio for redusert insulinfølsomhet, hvert av leverenzymene er kontrollert for steatose og BMI i separate modeller.

Tall for steatose og vekt er hentet fra modellen for GT.

Det gir heller ingen signifikante resultater ved bruk av overvekt eller fedme som utfallsvariabel med de samme uavhengige variablene. Når steatose brukes som utfallsvariabel, får vi uforholdsmessig store standardfeil, noe som forårsakes av manglende data for enkelte av kategoriene i regresjonsmodellen.

Imidlertid predikerer alvorlig steatose (målt ved oppfølging) funn av ASAT >2x ULN målt i Tromsø 6. OR her var 28,5 (95 % KI: 1,7 – 489,4), kontrollert for insulinfølsomhet og BMI. Vi fant ikke samme effekt for de øvrige leverenzymene, og heller ikke for leverenzymmer målt ved oppfølging.

## **Diskusjon**

Resultatene fra denne studien viser at det er en sammenheng mellom patologiske leverenzymmer og insulinresistens, som er en av mekanismene bak metabolsk syndrom. Resultatene viser også at leversteatose er en konfunderende faktor i denne sammenhengen, i og med at odds ratio for patologiske leverenzymmer reduseres når vi kontrollerer for steatose og BMI, og at resultatene da kun er grensesignifikante.

Vi ser også at ALAT er det viktigste av leverenzymene, noe som er forventet, da ALAT er det mest hepatocyttspesifikke av enzymene vi måler. Imidlertid kunne en forvente at også GT hadde liknende effekt, da GT er det enzymet som regnes som det viktigste dersom en skal diagnostisere NAFLD ved hjelp av leverenzymmer (2). Dette stemmer ikke med våre resultater.

Sammenhengen mellom leverenzymmer, steatose diagnostisert ved HRI og insulinresistens er sammenfallende med eksisterende kunnskap om metabolsk syndrom og NAFLD. De samme mekanismene som gir inflammasjon og hepatocyttskade ved NAFLD, er også vist å gi hepatisk insulinresistens.(4)

Gitt det vi vet fra tidligere om leverenzymmer og metabolisme, ville en forventet å finne en sammenheng mellom leverenzymmer og fedme. Her fant vi imidlertid ingen sammenheng, noe som dels kan skyldes deltakerutvalget, studiens størrelse og andre praktiske forhold rundt studien. Dette fordi det ved flere anledninger fantes uforholdsmessige store standardfeil i regresjonsmodellene, noe som er et tegn på kategorier i modellen uten observasjoner (10). Årsaken kan imidlertid også være at

enzymverdiene målt i studien ikke var høye nok til å gi en signifikant sammenheng med fedme.

En styrke ved denne studien er at vi har undersøkt verdiene av leverenzymmer i relasjon til metabolske forandringer i den uselekterte, generelle befolkningen, der hensikten har vært å vurdere behov for medisinsk oppfølging ved tilfeldig oppdagede patologiske verdier.

Sammenliknet med tidligere studier (9) som har vurdert patologiske leverenzymverdier hos friske personer, har vi funnet forandringer allerede ved 2x ULN der en tidligere har konsentrert seg om personer med verdier over 3x ULN. I begge tilfeller ser en at verdier over 3x ULN er svært sjeldent. ALAT over 3x ULN hadde prevalens på 0,08 % i metaanalysen, mens det i Tromsø 6 var 9/5000 (0,2 %) som hadde ett eller flere leverenzymmer over 3x ULN.

Til forskjell fra denne metaanalysen av kliniske studier med patologiske leverenzymmer, har vi undersøkt deltakerne med tanke på steatose og insulinresistens i tillegg til overvekt. Grunnen til at vi ikke finner noen sammenheng mellom overvekt/fedme og patologiske leverenzymmer kan være at vi har satt varslingsgrensa lavere enn 3x ULN, og at vi har for få deltakere med leververdier over 3x ULN til å kunne detektere noen sammenheng. Dette indikerer i så fall at redusert insulinfølsomhet og steatose er deler av det metabolske syndrom som har større sammenheng med leverenzymmer enn det overvekt/fedme har.

Hovedstyrken til studien er at vi har invitert alle deltakere med vedvarende verdier over 2x ULN og alle deltakere med lett patologiske verdier fra en befolkningsundersøkelse med 5000 opprinnelige deltakere. Vi har også hatt et kontrollmateriale som har vært matchet på alder og kjønn. Resultatene fra studien kan derfor enkelt ekstrapoleres til den generelle befolkningen igjen.

De 5000 deltakerne var imidlertid kun et uttrekk av deltakerne i Tromsø 6. Dette av økonomiske hensyn, og ikke etter styrkeberegning. En kunne derfor ønske å få undersøkt hele befolkningen for å få økt det antall deltakere som hadde patologiske leverenzymmer, og dermed studiens styrke. På den andre siden vil resultater som krever stort antall deltakere for å gi signifikans ha mindre klinisk relevans enn resultater fra mindre studier.

I Tromsø 6 var ALP utelatt fra testbatteriet, mens det var inkludert i batteriet ved oppfølging. Dette var først og fremst begrunnet i at GT er den mest sensitive markøren for galleveislidelser, selv om den er nærmest håpløst uspesifikk. Kombinasjonen av stigning i GT og ALP øker derimot spesifisiteten betydelig. I studier som denne, der leverpatologi er av hovedinteresse, er det nok tilstrekkelig å bruke GT som en slags screeningsundersøkelse som så kombineres med ALP ved oppfølging. Imidlertid vil en kunne tenke seg at ALP i en befolkningsundersøkelse kunne gi verdifull informasjon i seg selv, som kunne være av interesse for andre problemstillinger enn vår. Spørsmålet om ALP skal inkluderes i videre undersøkelser må likevel avveies mot kostnaden ved prøven.

Hovedutfordringen med studien er tidsaspektet. Varslingsgruppa ble fulgt opp i 2008, mens gruppa med lett patologiske og normale prøver ble fulgt opp 5-6 år senere, i 2013/14. Vi ser at patologiske leverenzymer ikke er spesielt stabile over tid, noe som gjenspeiler seg i det faktum at vi ikke fant noen signifikante sammenhenger mellom patologiske enzymverdier målt i Tromsø 6 og metabolske forandringer målt ved oppfølging. Den samlede forekomsten av lett patologiske og patologiske verdier (over eller under 2x ULN) av leverenzymer er likevel noenlunde stabil over tid i vårt utvalg, og vi kunne dermed finne sammenhenger mellom leververdier målt ved oppfølging og metabolske forandringer.

Valget av ultralyd med hepatorenal indeks som modalitet for å diagnostisere leversteatose er gjort både for å prøve ut metoden i praksis ved klinikken, men også for å begrense deltakerens ubehag og risiko, samt av økonomiske hensyn.

Vi har funnet, i likhet med tidligere studier, at hepatorenal indeks har en betydelig lavere inter- og intraobservatør-variabilitet enn subjektiv vurdering av steatose alene. Det er også enkelt å lære metoden for nye operatører, da undersøkelsen gjøres i én projeksjon og hovedutfordringen ved undersøkelsen er å få lever og nyre i samme bilde. Resultatene har imidlertid en viss usikkerhet knyttet til seg som resultater fra biopsi ikke ville hatt, og som vi må leve med. Det er dessuten en svakhet ved metoden at måling av gråtoneskala for lever og nyre er vanskeligere hos overvektige på grunn av det lag med underhudsfett og perirenalt fett som ultralydbølgende må penetrere på vei inn i vevet og tilbake til proben.

Det ble gjort tre HRI-målinger for de som ble fulgt opp i 2013/14, mens det i hovedsak ble gjort én måling på de som ble fulgt opp i 2008. For gruppa som hadde tre HRI-målinger, valgte vi å bruke gjennomsnittet av alle tre målingene, selv om det fantes ekstremverdier blant de tre. Dette for å unngå utvalgsbias. En kan likevel argumentere for at det er hensiktsmessig å bruke kun to av tre verdier i de tilfeller der det finnes en ekstremverdi sammenliknet med de to andre verdiene. Dette ville i så fall bli en skjønnsmessig vurdering, der en kunne bruke den subjektive vurderingen av leverens utseende for å avgjøre hvilke to verdier som skulle velges.

I oppfølgingen gjort i 2008 ble det verken målt blodtrykk eller fastende triglyserider. Det var derfor ikke noe poeng å måle dette i runde 2 av oppfølgingen, da vi uansett ikke kunne sammenlikne gruppene på disse variablene. Det ville imidlertid vært en fordel for studien å ha målinger for disse variablene, og ikke kun subjektiv informasjon fra deltakeren om at han/hun hadde klinisk hypertensjon og var behandlet for dette, i og med at både hypertensjon og dyslipidemi er sentrale deler av det metabolske syndrom, og tidligere er vist å ha en sammenheng med både forekomst av patologiske leverenzymmer og leversteatose (3).

I videre studier vil det derfor være gunstig å måle de ovennevnte parameterne. Det kan dessuten være aktuelt å gjennomføre en oral og eventuelt en fettbelastning for å se på kroppens clearance av triglyserider etter måltid. Oppfølgingen bør da skje relativt kort tid etter at de patologiske verdiene er funnet, da denne studien viser at patologiske verdier av leverenzymmer ikke er et uttalt kronisk problem i befolkningen.

## ***Konklusjon***

Det er en sammenheng mellom patologiske leverenzymmer og insulinresistens i den generelle befolkningen, og da spesielt for ALAT. Denne sammenhengen er sannsynligvis en mediator i sammenhengen mellom non-alkoholisk fettleversykdom og insulinresistens, og vi finner sammenhengen kun hos personer med enzymverdier over den definerte varslingsgrensa i Tromsø 6, som ble satt til to ganger øvre normalgrense. Personer med lett patologiske verdier hadde ingen signifikante metabolske forandringer sammenliknet med normalgruppa. Vi konkluderer derfor med at varslingsgrensa for ASAT, ALAT og GT var satt riktig i Tromsø 6.

## **Referanser**

1. Stokke Oddvar and Hagve Tor-Arne. "Klinisk Enzymologi." Klinisk biokjemi og fysiologi. 3 ed. 2006. 42-45.
2. Banderas DZ, et al. "Gamma-Glutamyl transferase: a marker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with the metabolic syndrome." European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2012.24 (2012): 805-10.
3. Chen ZW, et al. "Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease." Journal of Zhejiang University SCIENCE B Aug 2008.9 (2008): 616-22.
4. Lim JS, et al. "The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metaolic syndrome." Nature Reviews, Gastroenterology & Hepatology 7.5 (2010): 251-64.
5. Webb M, et al. "Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis." AJR American Journal of Roentgenology.2009 Apr;192(4) (2008): 909-14.
6. Eckel RH, Grundy SM, and Zimmet PZ. "The metabolic syndrome." Lancet 365 (2005): 1415-28.
7. Villegas R, et al. "Liver Enzymes, Type 2 Diabetes, and Metabolic Syndrome in Middle-Aged, Urban Chinese Men." Metabolic Synrome Related Disorders 9.4 (2011): 305-11.



8. Eggen AE, et al. "The sixth survey of the Tromsø Study (Tromsø 6) in 2007–08: Collaborative research in the interface between clinical medicine and epidemiology: Study objectives, design, data collection procedures, and attendance in a multipurpose population-based health survey." Scandinavian Journal of Public Health February 2013 vol. 41.1 (2013): 65-80.
9. Weil JG, et al. "Background incidence of liver chemistry abnormalities in a clinical trial population without underlying liver disease." Regulatory Toxicology and Pharmacology 52.2 (2008): 85-88.
10. Field Andy. "Logistic Regression." Discovering statistics using IBM SPSS Statistics. Ed. Carmichael Michael. 4 ed. 2013. 760-813.