论著

肝组织学正常的亚洲人群血清丙氨酸氨基转移酶正常值上限的估计

Estimation of the Healthy Upper Limits for Serum Alanine Aminotransferase in Asian Populations with Normal Liver Histology

Jae Keun Lee,* Ju Hyun Shim,* Han Chu Lee, Sae Hwan Lee, Kang Mo Kim, Young-Suk Lim, Young-Hwa Chung,Yung Sang Lee, and Dong Jin Suh

陈香梅 译　庄辉 审校

最近在意大利年青人群中进行的一项研究表明，当评估非酒精性脂肪性肝病的危险因素时，血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平的正常阈值应调整至男性 30 IU/L 和女性 19 IU/L。本研究的目的是评估韩国健康个体的血清 ALT 水平，并确定影响该人群 ALT 水平的因素。本研究包括 1,105 例经肝活体组织检查证实肝正常的可能供肝者 (643 例男性和 462 例女性)。中位数年龄为男性 25 岁，女性 30 岁。中位数体重指数 (BMI) 为男性 22.3 kg/m^2，女性 21.4 kg/m^2。这些研究对象计算的 ALT 临界值为男性 35 IU/L，女性 26 IU/L。年龄和 BMI 在两种性别中均与 ALT 水平独立相关，而血清总胆固醇浓度只在男性中显著，血葡萄糖水平则只在女性中显著 (P<0.05)。当用 Prati 标准，对亚洲女性 BMI 临界值做了修正 (<23 kg/m^2)，选择一个包括 665 例个体的亚群 (346 例男性和 319 例女性) 时，发现正常 ALT 值在男性为 33 IU/L，女性为 25 IU/L。符合 Prati 标准的研究对象的平均 ALT 水平明显低于超出该标准的研究对象 (男性为 16.7 比 19.5 IU/L，女性为 12.8 比 14.9 IU/L ; P<0.001)。结论 : 经肝活体组织检查证实为正常的亚洲人 ALT 正常临界值明显低于以前已被接受的临界值，这在欧洲人中也有报道。年龄、BMI 和 / 或其它代谢参数可显著影响 ALT 水平，甚至在肝脏正常的研究对象中。(HEPATOLOGY 2010;51:1577-1583.)

正常人的血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 上限长期以来被认为是 40 IU/L，不考虑性别或体重指数 (BMI)[1-3]。这个水平的确定主要来自于应用抗 - 丙型肝炎病毒 (HCV) 检查前及有非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 概念前的研究 [4,5]。最近在意大利人群中进行的一项研究表明，当评估 NAFLD 的危险因素时，血清 ALT 正常值应该调整至男性 30 IU/L、女性 19 IU/L[6]。另外，这些新的标准在识别 HCV 血症患者中表现出较好的灵敏度。据此，一个针对慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染患者诊治的专家小组已推荐，应基于这些新的 ALT 标准确定是否开始抗病毒治疗或进行肝活体组织检查 [7]。

理想的是，血清 ALT 正常值范围应在无明确肝病的研究对象中确定。但是，由于用超声波图像确定 NAFLD 价格较贵，这类研究对象在一个以人群为基础的研究中是很难确定的。此外，现在的诊断方法 (除肝活体组织检查外) 并不能完全排除患 NAFLD 的研究对象 [8-10]。因此，Prati 及其同事应用一种替代方法 [6]，他们在排除包括 NAFLD 在内的有肝病危险因素的研究对象后，在假设的健康人群中分析 ALT 范围。但尚不能确定从代谢正常的人群中获得的 ALT 正常值是否能反映肝脏组织学正常的健康个体。此外，亚洲人的 ALT 正常值范围是否必需来自高加索人群的 ALT 值，目前也不清楚。

因此，我们在韩国健康人群中，确定了 ALT 的正常临界值和影响 ALT 水平的因素。为此，我们从供肝者中选择经肝活体组织检查证实为肝正常的人群，并研究在这些人群中应用 Prati 标准对其 ALT 水平的影响。

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; HCV, hepatitis C virus; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; TG, triglyceride.

From the Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea.

Received April 14, 2009; accepted December 4, 2009.

Supported by the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (Grant #A080742).

** These authors contributed equally to this work.*

Address reprint requests to: Han Chu Lee, M.D., Ph.D., Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Poongnap-2dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea. E-mail: hch@amc.seoul.kr; fax: (82)-2-485-5782.

Copyright © 2010 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.23505

Potential conflict of interest: Nothing to report.

病人和方法

本研究经韩国首尔峨山医学中心人类研究调查和伦理学委员会同意。

研究人群

2004 年 7 月至 2009 年 6 月间，2,054 例连续的、自愿的可能为活体供肝者在峨山医学中心接受了超声波图像引导下的肝活体组织检查，这是作为活体肝移植的常规术前检查的一部分。在肝活体组织检查前，研究对象均进行了酒精摄入量超过 40 g/ 周、血清 HBV 表面抗原、抗 -HCV 和抗人类免疫缺陷病毒抗体的筛查。所有研究对象均完成人口统计学参数测量，包括身高、体重和血压；实验室检测结果包括全血细胞计数、血清天冬氨酸氨基转移酶、ALT、碱性磷酸酶、总胆红素、白蛋白、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯 (TG) 和尿酸浓度。对所有可能为供肝者均做了血清铜兰蛋白水平和自身免疫性肝病的血清学标志物以及超声波图像检查。ALT 水平超过 120 IU/L(以前确定的正常值上限 3 倍) 的研究对象不再做进一步检查，包括肝活体组织检查。肝活体组织检查正常的定义是肝细胞脂肪变性 (包括小泡性和大泡性)<5%，并无明显的纤维化或炎症细胞浸润。在 2,054 例可能供肝者中，758 例 (36.9%) 脂肪变性＞5%，并伴或无明显炎症和 / 或纤维化；191 例 (9.3%) 虽然肝细胞脂肪变性 <5%，但有明显的炎症和 / 或纤维化 (图 1)。其余 1,105 例 (53.8%) 研究对象为肝组织学正常，最后纳入本研究。在这些研究对象中，我们应用 Prati 及其同事的标准，用亚洲人群的 BMI 临界点校正后，选择 665 例 (60.2%) 作为临床 NAFLD 低风险人群 [11]。该 665 例研究对象的 BMI ＜ 23 kg/m^2、血清 TG 含量 ≤200 mg/dL、血糖水平 ≤105 mg/dL，且血清总胆固醇含量 ≤220 mg/dL。

肝活体组织检查和实验室检测

作为术前检查的一部分，所有的研究对象均接受超声波图像引导下的右肝经皮穿刺肝活体组织检查，应用 18G 活检针。活检样品被固定在 10% (体积 / 体积) 福尔马林中，用苏木素 - 伊红染色，且所有病理标本均经肝脏病理学专家复审。所有血清 ALT 检测均采用同一方法。血清生化学分析 (空腹血清总胆固醇、TG 及血糖水平)，包括 ALT 水平检测，采用 TBA 200FR NEO 全自动分析仪 (Toshiba，Tokyo，Japan) 进行。应用 α- 酮戊二酸盐反应法检测天冬氨酸氨基转移酶 /ALT。根据韩国肝病学会推荐，我们实验室常规用临界值 40 IU/L 作为男女 ALT 正常值 [12]。应用商品化酶免试剂盒 (Abbott Laboratories，Chicago，IL) 检测病毒标志物，包括乙型肝炎病毒表面抗原、抗 -HCV 及抗 - 人类免疫缺陷病毒。本实验室获得美国病理学家学会认证。

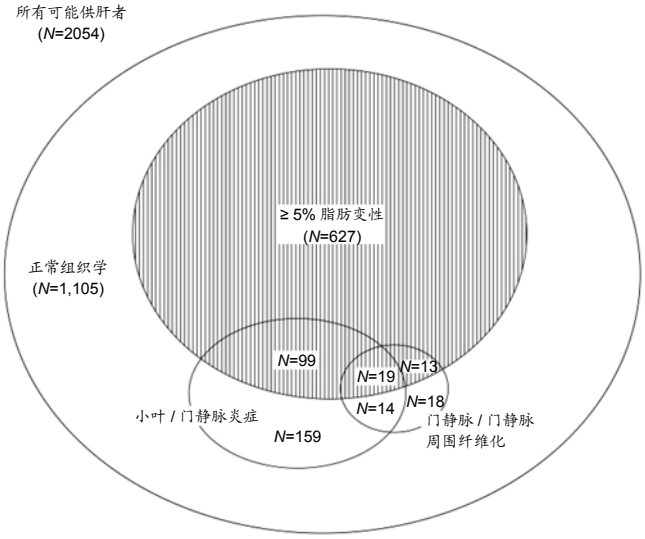

图 1. 术前常规评价活体肝移植时对可能为供肝者进行超声图像指导下的肝活体组织检查总结。在 2,054 例研究对象中，1,105 例 (53.8%) 被分类为肝组织学正常，其定义是肝细胞脂肪改变 <5%，且无明显的炎症和纤维化。

统计学分析

所有结果以均值 ± 标准差、中位数 (范围) 和频率表示。按照惯例，我们将 ALT 正常临界值设在第 97.5 百分位数，这个数字是依据美国胃肠病学会推荐的应用于正常人群的连续变量分布 [13]。另外，我们也计算了第 95 百分位数的上限参考范围，这是包括 Prati 组在内的最近几项研究所接受的 [6,14]。组间差异采用变量分析和 Student *t* 检验分析。单变量、多变量线性回归分析被用来证实影响 ALT 水平的非依赖变量。所有的统计学分析均采用 SPSS 软件 13.0 版本进行 (SPSS，Chicago，IL)，P<0.05 认为有统计学意义。

结果

所有肝组织学正常的可能为供肝者的临床生化学特征

表 1 所示为全部 1105 例肝组织学正常的可能为供肝者的临床和实验室参数平均值，包括 643 例男性和 462 例女性，均为血清 HBV 表面抗原和抗 -HCV 阴性，无酗酒史。男性平均年龄

表 1. 所有研究对象的临床和生化学特征

变量	合计 (*N*=1,105)	男性 (*N*=643)	女性 (*N*=462)
年龄 (岁)	29.1 ± 9.0	27.2 ± 8.4	31.6 ± 9.3
BMI (kg/m^2)	22.2 ± 2.7	22.7 ± 2.7	21.6 ± 2.6
总胆固醇 (mg/dL)	160.9± 28.3	158.5 ± 28.3	164.1± 28.0
甘油三酯 (mg/dL)	78.8 ± 40.4	85.4 ± 43.7	69.7 ± 33.3
葡萄糖 (mg/dL)	93.8 ± 9.1	94.4 ± 8.8	93.0 ± 9.4
ALT (IU/L)	16.1 ± 6.6	17.9 ± 6.8	13.5 ± 5.2

数值表达为均数 ± 标准差。

为 27.2±8.4 岁 (中位数，25 岁)，女性平均年龄为 31.6±9.3 岁 (中位数，30 岁)。男性平均 BMI 为 22.7±2.7 kg/m^2 (中位数，22.3 kg/ m^2)，女性为 21.6±2.6 kg/ m^2 (中位数，21.4 kg/ m^2)。男性平均血清总胆固醇、血清甘油三酯及血糖浓度分别为 158.5 mg/dL、85.4 mg/dL 和 94.4 mg/dL，女性分别为 164.1 mg/dL、69.7 mg/dL 和 93.0 mg/dL。男性 ALT 的第 50、75、90、95、97.5 百分位数分别为 16、22、28、31 和 35 IU/L，而女性的相对数值分别为 13、15、20、24 和 26 IU/L。

所有肝组织学正常的可能为供肝者的血清 ALT 水平与临床生化变量的相关性

单变量分析时，年龄和 BMI 与 ALT 浓度呈正相关，性别、血清总胆固醇和甘油三酯、血糖水平也与 ALT 浓度呈正相关 (每项比较的 *P*<0.001，表 2)。多变量线性回归分析表明，年龄、性别、BMI 和血清总胆固醇浓度是与 ALT 水平呈正相关的独立变量 (每项比较的 *P*<0.001，表 2)。当按性别分析独立变量时，男女的年龄和 BMI 均与 ALT 显著相关，而血清总胆固醇浓度仅与男性 ALT 显著相关，血糖水平仅与女性 ALT 显著相关 (每项比较的 *P*<0.05；图 2A-D 和表 3)。

以修正的 Prati 标准为基础的亚群的临床生化学特征

当用修正的 Prati 标准 (BMI<23 kg/m^2，TG≤200 mg/dL，葡萄糖 ≤105 mg/dL，总胆固醇 ≤220 mg/dL) 评价研究对象时，发现 665 例 (346 例男性，319 例女性) 属于该亚群。男性平均年龄为 26.0±7.6 岁，女性为 30.0±8.2 岁 (表 4，每项比较的 *P*<0.001)。男性平均血清 ALT 水平和第 75、90、95 及 97.5 百分位数分别为 15、20、26、29 和 33 IU/L，女性分别为 12、14、18、22 和 25 IU/L。符合修正的 Prati 标准的男性平均 ALT 水平为 16.7±6.4 IU/L，女性为 12.8 ±4.9 IU/L，显著低于超出 Prati 标准的研究对象 (男性为 19.5 ± 7.0 IU/L，女性为 14.9 ±5.5 IU/L；*P*<0.001)，此发现与其他临床和代谢参数的比较结果一致 (每项比较的 *P*<0.001，表 4)。

以修正的 Prati 标准为基础的亚群血清 ALT 水平与临床生化变量的相关性

单变量分析结果表明，与性别一样，血清 ALT 水平与所有定量的临床和生化学变量相关 (每项比较的 *P*<0.05，表 2)。多变量分析表明，年龄、性别、BMI 和血清总胆固醇浓度显著独立地与 ALT 水平相关 (每项比较的 *P*<0.05，表 5)，与应用修正的 Prati 标准前观察结果一致。不同性别的多变量分析

表 2. 所有研究对象血清 ALT 水平与临床和生化学因素间的相关性

	单变量分析		多变量分析	
变量	斜率 (95% CI)	*P* 值 *	斜率 (95% CI)	*P* 值 *
年龄 (岁)	0.094 (0.051-0.136)	<0.001	0.101 (0.058-0.143)	<0.001
性别	–4.545(–5.284- –3.806)	<0.001	－ 4.676 (–5.423 - –3.930)	<0.001
BMI (kg/m^2)	0.684 (0.546-0.822)	<0.001	0.405 (0.270-0.540)	<0.001
总胆固醇 (mg/dL)	0.038 (0.024-0.051)	<0.001	0.028 (0.015-0.041)	<0.001
甘油三酯 (mg/dL)	0.029 (0.019-0.038)	<0.001	—	—
葡萄糖 (mg/dL)	0.105 (0.062-0.147)	<0.001	0.037(–0.002-0.077)	0.063

* 线性回归分析。

缩略词：CI，可信区间。

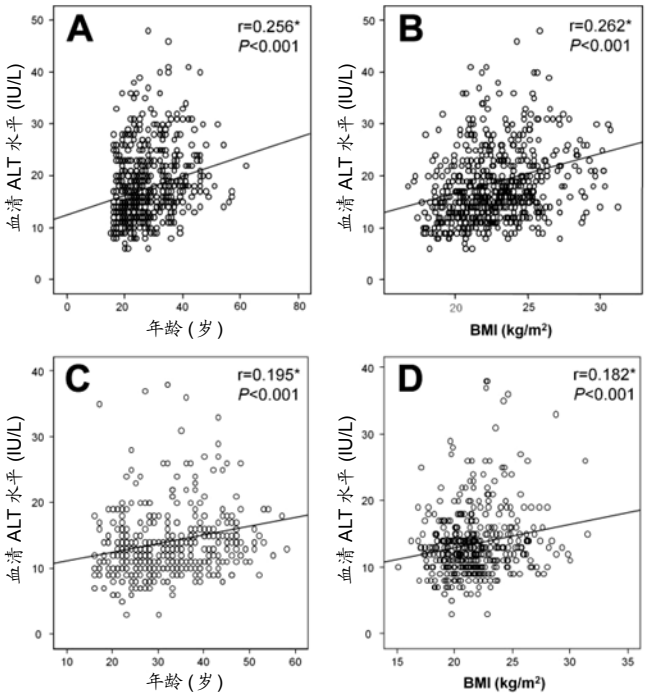

图 2. 表示年龄和 BMI 与血清 ALT 水平相关的散点图。年龄和 BMI 在男性 (A，B) 和女性 (C，D) 中均与血清 ALT 水平呈正相关。*Pearson 相关系数。

表明，仅年龄与男女 ALT 水平相关，而 BMI 和血清总胆固醇仅在男性与血清 ALT 水平相关 (每项比较的 $P<0.05$，表 6)。

讨论

本研究发现，肝脏组织学正常的健康亚洲人群性别特异的血清 ALT 上限，低于以前的上限值 (男性为 45 IU/L，女性为 34 IU/L)[15]，这与 Prati 及其同事的一项欧洲研究结果一致 [6]。本研究中计算的 ALT 临界值与现在被我们医院采用的参考临界值之间 (两种性别均为 40 IU/L) 也存在实质上的差异。事实上，Prati 组的研究中，ALT 临界值是用第 95 百分位数的阈值，而不是第 97.5 百分位数，这可能会导致 ALT 水平的临界值比美国胃肠病杂志推荐的略低 [13]。然而，即使是使用第 95 百分位数的阈值，本研究中男性 ALT 水平的正常值上限为 29 IU/L，女性为 22 IU/L，也低于根据参考分布第 95 百分位数计算的旧标准 (男性为 41 IU/L，女性为 30 IU/L)[15]。尽管本研究与 Prati 组的结果之间显然有小差异，但考虑到血清 ALT 数据在不同临床实验室检测的异质性，这些差异看起来并无意义 [16]。

既往研究一致发现，在排除病毒性肝炎或酒精 / 药物相关肝病的患者后，BMI 、血清总胆固醇和 TG 水平是影响血清 ALT 水平的重要因素 [6,16]。这些数据曾被以两种方式解释。Piton 及其同事建议 [14]，应参考 BMI 来解释 ALT 水平，这与本研究观察到的两者呈正相关一致。相反，为了排除 NAFLD 的影响，Prati 及其同事建议，应在低 NAFLD 风险的健康人中确定 ALT，因 NAFLD 可进一步进展为更严重的肝病。然而，就其本身而言，该项研究因未作肝活体组织检查和超声波图像检查，未排除 NAFLD 患者，因此，健康个体的 ALT 范围是在 3,927 名 (1,995 位男性和 1,932 位女性)BMI 正常、血清总胆固醇和 TG 浓度正常的研究对象中确定的 [6]。

本研究中，肝活体组织检查证实为肝正常的人群的 ALT 正常水平实际上与 Prati 及其同事的结果一致。我们发现，在组织学证实无任何脂肪变性的研究对象中，甚至是在 NAFLD 风险最低的患者中，ALT 水平随着 BMI 或血清胆固醇水平的增加而升高。此外，符合 Prati 标准的研究对象的平均 ALT 水平显著低于那些未经肝活体组织检查证实为肝正常的人群。这一发现揭示，在伴有 BMI 和 / 或血清胆固醇升高的研究对象中，ALT 升高并不一定意味着有肝细胞的损伤。一项更早的研究报道，与脂肪肝不相关的 ALT 水平升高经常见于肥胖的亚洲女性 [17]。许多最近的研究也提示，与肥胖和饮食相关的 ALT 升高并不一定意味与 NAFLD 相关的细胞损伤引起 ALT 释

表 3. 所有研究对象按性别多变量线性回归分析

	男性		女性	
变量	斜率 (95% CI)	*P* 值 *	斜率 (95% CI)	*P* 值 *
年龄 (岁)	0.145 (0.082-0.207)	<0.001	0.073 (0.020-0.125)	0.007
BMI (kg/m²)	0.535 (0.346-0.724)	<0.001	0.260 (0.077-0.443)	0.006
总胆固醇 (mg/dL)	0.038 (0.019-0.056)	<0.001	—	—
葡萄糖 (mg/dL)	—		0.054 (0.003-0.104)	0.037

* 线性回归分析。

缩略词：CI，可信区间。

表 4. 符合和不符合 Prati 标准的亚群的临床和生化学特征

	男性			女性		
变量	符合 Prati 标准 (*n*=346)	不符合 Prati 标准 (*n*=297)	*P* 值 *	符合 Prati 标准 (*n*=319)	不符合 Prati 标准 (*n*=143)	*P* 值 *
年龄 (岁)	26.0 ± 7.6	28.6 ± 9.1	<0.001	30.0 ±8.2	35.2 ± 10.5	<0.001
BMI (kg/m^2)	20.8 ± 1.4	24.8 ±2.1	<0.001	20.4 ±1.5	24.5± 2.3	<0.001
总胆固醇 (mg/dL)	152.7± 24.8	165.3 ± 30.7	<0.001	159.5 ±25.2	174.4 ± 30.9	<0.001
甘油三酯 (mg/dL)	79.6 ± 37.3	92.2 ±49.2	<0.001	65.9 ± 28.9	78.2 ± 40.3	<0.001
葡萄糖 (mg/dL)	92.5± 7.3	96.7± 9.9	<0.001	91.3 ± 8.9	96.7 ±9.5	<0.001
ALT (IU/L)	16.7 ±6.4	19.5±7.0	<0.001	12.8± 4.9	14.9± 5.5	<0.001

以亚洲人群的 BMI 临界点修正 Prati 标准。数值表达为均数 ± 标准差。

*Student *t* 检验。

表 5. 符合 Prati 标准的亚群的血清 ALT 水平与临床和生化因子间的相关性

	单变量分析		多变量分析	
变量	斜率 (95% CI)	*P* 值 *	斜率 (95% CI)	*P* 值 *
年龄 (岁)	0.102 (0.045-0.158)	<0.001	0.137 (0.082-0.193)	<0.001
性别	–3.901(–4.774- –3.028)	<0.001	–4.346 (–5.231 - –3.462)	<0.001
BMI (kg/m^2)	0.831 (0.523-1.138)	<0.001	0.485 (0.191-0.779)	0.001
总胆固醇 (mg/dL)	0.024 (0.006-0.042)	0.009	0.021 (0.004-0.039)	0.017
甘油三酯 (mg/dL)	0.016 (0.002-0.029)	0.021	—	—
葡萄糖 (mg/dL)	0.058 (0.002-0.115)	0.043	—	—

以亚洲人群的 BMI 临界点修正 Prati 标准。

* 线性回归分析。

缩略词：CI，可信区间。

放，而是可能与 ALT 合成增多有关，至少部分是如此 [18,19]。

本研究中，经组织学证实为肝正常的 46% 男性和 31% 女性并未进入符合 Prati 标准的患者分类，且这些人群的 ALT 水平明显高于 (虽然较小) 那些符合 Prati 标准的患者。尽管高于 Prati 标准的亚群目前无肝脏疾病，但这类患者易患 NAFLD 的可能性是存在的，这可能表示这些患者将来肝脏相关的发病率和病死率有升高倾向。因此，我们的意见是，应在一个以正常肝脏组织学和正常代谢参数为基础的、确切证实为真正正常的人群中确定 ALT 正常值。

在一般人群包括献血员筛查时，ALT 正常值上限被用作肝脏疾病诊断的参考值，并确定肝病患者是否开始治疗。但 ALT 水平在健康研究对象和患有严重肝脏疾病的患者间有很大的重叠。一些研究表明，按 Prati 标准为 ALT 水平升高、但按以前标准 ALT 在正常范围内的研究对象，肝病相关死亡率高，或者可能是慢性乙型肝炎病毒感染肝活动性炎症病例 [20-22]。另外，获得持续病毒学应答的慢性丙型肝炎病人，其新确定的 ALT 正常上限临界值显著低于正常人 (男女均为 30 IU/L)[23]。然而，近期以人群为基础的研究提示，新的 ALT 标准的应用可能不符合成本效益 [24,25]。应用更新的 Prati 标准，美国一般人群中将有约 40% 的 ALT 水平异常，提示应用这些新标准将明显提高医疗资源的使用 [24]。同样，尽管将新计算的正常临界值应用于慢性病毒性肝炎患者，将会识别更多的活动性炎症病人，但这种方法无疑会导致抗病毒药物的不必要使用，因为 ALT 水平升高可能是患者年龄、BMI、总胆固醇水平、或任何 / 所有这些与 NAFLD 合并的结果。因此，在开始抗病毒药物治疗前，仔细解释临床参数和肝活体组织检查将是必需的，特别是在那些具有高 BMI 或血清总胆固醇、和 / 或伴有 NAFLD 的老年患者。

本研究本身的局限是研究的回顾性特点和年龄分布的偏差。我们的数据与 Prati 组的数据均是从年青的研究对象中获得的，且我们的结果表明，血清 ALT 水平与年龄呈正相关。然而，以组织学数据为基础的大人群研究可能在一般年龄人群中是不可行的。由于我们是从真正正常人群中获得 ALT 正常临界值，与从 Prati 研究的对象中获得的临界值无显著

表 6. 符合 Prati 标准的亚群按性别多变量线性回归分析

	男性		女性	
变量	斜率 (95% CI)	*P* 值 *	斜率 (95% CI)	*P* 值 *
年龄 (岁)	0.172 (0.082-0.263)	<0.001	0.117 (0.053-0.181)	<0.001
BMI (kg/m^2)	0.738 (0.271-1.204)	0.002	—	—
总胆固醇 (mg/dL)	0.036 (0.008-0.064)	0.011	—	—

以亚洲人群的 BMI 临界点修正 Prati 标准。

* 线性回归分析。

缩略词：CI，可信区间。

差异，因此，基于 Prati 标准的进一步研究可能有助于确定老年人群的 ALT 正常标准。

总之，我们以组织学数据为基础的估计表明，亚洲人的 ALT 正常值上限明显低于以前已被接受的数值，且与新计算的欧洲人群数值相似。血清 ALT 水平随年龄、临床和代谢指标而变化，甚至在肝脏正常的人群中也是这样。因此，ALT 值的最好解释应该考虑这些参数。

参考文献

1. Siest G, Schiele F, Galteau MM, Panek E, Steinmetz J, Fagnani F,Gueguen R. Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. Clin Chem 1975; 21:1077-1087.
2. Sherman KE. Alanine aminotransferase in clinical practice. A review. Arch Intern Med 1991; 151:260-265.
3. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342:1266-1271.
4. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P, et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. Lancet 1992; 340:697-698.
5. 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 Gastroenterol 1999; 94:3010-3014.
6. 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; 137:1-10.
7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:1315-1341.
8. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:745-750.
9. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Am J Gastroenterol 2007; 102:2716- 2717.
10. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. J Hepatol 2007; 47:239-244.
11. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 2004; 363:157-163.
12. Lee KS, Kim DJ. Management of chronic hepatitis B. Korean J Hepatol 2007;13: 447-488.
13. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002; 123:1367-1384.
14. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. HEPATOLOGY 1998; 27:1213-1219.
15. Schumann G, Klauke R. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects. Clin Chim Acta 2003; 327:69-79.
16. Dutta A, Saha C, Johnson CS, Chalasani N. Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study. HEPATOLOGY 2009 ;50:1957-1962.
17. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Nakasone H, Kawakami Y, Yamashiro T, et al. Alanine aminotransferase elevation not associated with fatty liver is frequently seen in obese Japanese women. Eur J Clin Nutr 2004 ;58:1248-1252.
18. 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; 116:1413-1419.
19. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. HEPATOLOGY 2005; 41:372-379.
20. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virusDNA level. JAMA 2006; 295:65-73.
21. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130:678-686.
22. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. BMJ 2004; 328:983.
23. Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Rajender Reddy K, Pockros P, et al. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2006;44: 679-685.
24. Kim WR, Bambha K, Pedersen RA, Bass NM, Therneau TM. Impact of new upper limits of normal for alanine aminotransferase in the US population [Abstract]. HEPATOLOGY 2007; 46:745A.
25. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. HEPATOLOGY 2005; 42:650-656.