

A szérumban alanin-aminotranszferáz-értéke krónikus C-vírus hepatitisben

Mennyi a „normális”, és kit kezeljük?

Hunyady Béla

A májbetegségek – köztük a vírushepatitisek – diagnosztikájában évtizedek óta használják a szérumban alanin-aminotranszferáz- (=transzamináz) értékeket, különös tekintettel az alanin-aminotranszferázra. Az utóbbi években azonban több szempontból megkérdőjeleződött a normális alanin-aminotranszferáz-értékek megbízhatósága. Igazolódtott, hogy nem kellően érzékeny a vírushepatitisek szempontjából rizikócsoportba tartozók szűrésére (a normális érték nem zárja ki a vírushepatitist), másrészt a metabolikus betegségben szenvedők (diabetes mellitus, a zsírsavanyagcsere zavarai) és a túlsúlyos egyének arányának növekedésével nagy számban találunk a normális tartományt meghaladó értékeket szignifikáns, különálló májbetegség nélkül, azaz túl szigorú a határérték. Külön problémát jelent a vírushepatitis-fertőzöttek kezelésének elbírálása tartósan normális szérumban alanin-aminotranszferázok esetén. Összefoglaló közleményében a szerző áttekinti a problémakörrel kapcsolatos irodalmi adatokat, megkísérelve útmutatást nyújtani a mindennapi klinikai gyakorlat számára.

**májbetegség, vírushepatitis,
szérumban alanin-aminotranszferáz, szövettan**

**SERUM ALANIN AMINOTRANSFERASE
VALUES AND CHRONIC HEPATITIS C
– HOW MUCH IS “NORMAL”, AND WHO
SHOULD BE TREATED?**

Serum aminotransferases (= transaminases), especially alanin aminotransferase have been used in the diagnosis of liver diseases, including viral hepatitis, for decades. However, reliability of these biochemical markers was challenged in various respects by recent clinical studies. First, it has been shown not to be sensitive enough in screening for viral hepatitis in high risk populations (viral hepatitis may be present with normal values). Second, normal range is exceeded in a large number of subjects without genuine liver disease due to the increased proportion of people with metabolic disease (diabetes, dyslipidaemia) or high body weight, i.e., the upper limit of normal is too strict. Moreover, decision on treatment of patients with viral hepatitis infection and persistently normal aminotransferases poses a challenge for the clinician. Based on the current literature, this review attempts to provide guidelines for the everyday clinical practice.

**liver disease, viral hepatitis,
serum aminotransferase, histology**

dr. Hunyady Béla (levelezési cím/correspondence): Pécsi Tudományegyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Koordinációs Központ, Klinikai Központ,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Medical University of Pécs, 1st Department of Internal Medicine;
H-7643 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: bhunyady@yahoo.com

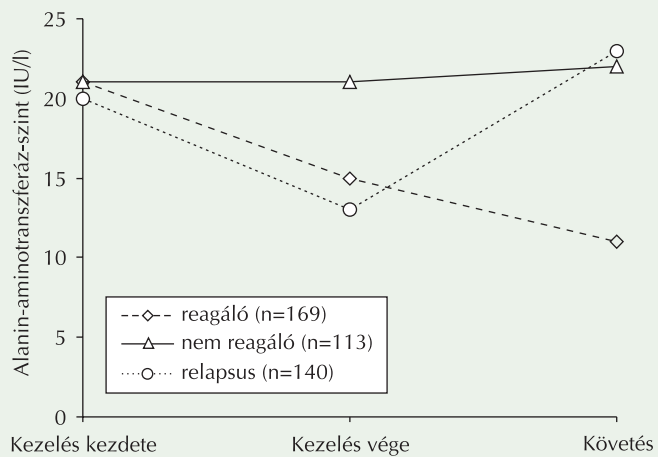
Érkezett: 2007. március 19. Elfogadva: 2007. április 24.

A klinikai gyakorlatban több mint ötven éve használt két szérumban alanin-aminotranszferáz- (transzamináz) érték közül a szérumban alanin-aminotranszferáz (ALT=GPT – glutamát-piruvát transzamináz) vírushepatitis esetén a májkárosodás érzékenyebb indikátorának tekintjük, mint az aszpartát-aminotranszferáz (AST=GOT – glutaminsav-oxálcetsav transzamináz). Az elmúlt években számos közlemény jelent meg a tartósan normális ALT (nALT) jelentőségéről hepatitis C-vírussal (HCV) fertőzött egyének esetében.

Ismeretes, hogy a HCV-fertőzöttek 20–30%-a tünetekkel járó tünetek nélküli akut májgyulladást követően spontán meggyógyul, 70–80%-uk azonban – ha a vírus fél évvel a fertőzést követően is kimutatható – virtuálisan egész életére szólóan krónikus vírus-hordozóvá válik. Ezeknek a betegeknek több mint két-harmadánál krónikus májgyulladás, ennek talaján pedig évtizedek alatt májsugorodás, majd májrák alakulhat ki. A vírus-hordozás egész időtartama alatt jelentkező biokémiai (ALT-emelkedés), illetve szövettani aktivitás, de a fertőzöttek egy részénél normális ALT-érték

1. ÁBRA

Pegilált interferon-alfa-2a- plusz ribavirinkezelésben részesült HCV-RNS-pozitív, normális szérumszintű egyének aminoszferáz-értéke a kezelés kezdetekor, a végén (24 vagy 48 hét kezelést követően) és 24 hetes követés után. A kezelés kezdetekor mindenkinél normális aminoszferáz-szint a sikeresen kezeltéknél (reagálók) a követési idő végére megfelelővé vált, míg a kezelésre nem reagálóknál nem változott. A kezelés elején reagáló, de később visszaeső (relapsus) betegeknél a kezdetben csökkent ALT-érték a követési idő végére visszatért a kiindulási értékre (5).



ALT: alanin-aminotranszferáz; HCV: hepatitis C-vírus

mellett is jelentős aktivitású krónikus hepatitis zajlik. Egészséges véradók adatai alapján, valamint nALT-értékekkel rendelkező, krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött (CHC) betegek eredményes kezelése kapcsán megkérdőjeleződött a jelenleg használt nALT értelmezése. Az összefoglaló e területen kíván klinikai útmutatással szolgálni.

Irodalmi áttekintés

A szérumszferáz normális értéke

A szérumszferáz normális felső határértékének (NFH) megállapítása évtizedekkel ezelőtt egészségesnek tekintett, májbetegség szempontjából rizikófaktorral nem rendelkező személyek (főként véradók) értékei alapján történt (1, 2), értelmezése azonban több problémát vet fel.

Az alkalomszerűen meghatározott ALT-szint megbízhatatlanságára utal, hogy klinikai vizsgálatokban placebo adásakor az egészséges önkéntesek 20%-ában legalább egy alkalommal mértek a normális felső határ meghaladó értéket, 6-7%-ban ennek a kétszeresét is (3, 4).

Kontrollált vizsgálat utal arra, hogy hepatitis C-vírus-fertőzöttek egy részénél az ALT jelenleg elfogadott normális felső határértéke nem elég szenzitív az

aktivitás detektálására – így nyilvánvalóan nem alkalmas szűrésre sem. Normális értékek mellett a szövettani aktivitás alapján adott pegilált interferon-alfa-2a és ribavirin kombinációs kezelésre reagáló krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött betegeknél az ALT értéke a normális tartományon belül csaknem a felére csökkent, míg a kezelésre nem reagálóknál ez nem következett be (5). Relapsus esetén a lecsökkent ALT-szint visszatért a normális tartományon belül a magasabb kiindulási értékre (1. ábra). Dializált vesebetegeknél gyakran normális ALT mellett zajlik aktív krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés (6).

Egészséges véradók adatait elemezve szoros összefüggés mutatható ki a szérumszferáz és a testtömegindex (BMI), a nem és a metabolikus paraméterek (vércukor, szérumszferáz) között (7–10). A normális felső határérték a jelenleginél 20–40%-kal alacsonyabban állapítható meg a normális BMI-vel, vércukor- és szérumszferáz-értékekkel rendelkező és gyógyszerrel nem szedő egészséges egyének esetében. Az NFH 20%-os csökkentésével a HCV-fertőzés kiszűrésének érzékenysége 55%-ról 76,3%-ra nőhetne – ugyanakkor a specificitás csökkenne.

Figyelemre méltó, amit egy több mint 140 000 fő adatait feldolgozó statisztika alapján találtak, miszerint a szérumszferáz értékeinek a normális tartományon belüli növekedésével párhuzamosan növekszik az összhalálozás és a máj eredetű halálozás relatív kockázata (a máj eredetű halálozás 30–39 IU/l között másfélszerese az alacsonyabb értékek mellett meghatározottnak) férfiaknál és nőknél egyaránt (11).

Ugyanakkor olyan férfiaknál, akiknél a BMI ≥23–25 ttkg/m², a szérumszferáz normális felső határértéke 20–40%-kal magasabb lehet (7). Az ALT az egészségesnek tartott felnőttek 7,9%-ánál (12), illetve 14,9%-ánál (13) haladta meg a jelenlegi NFH-t. Az így kiszűrt személyek gyakran szenvedtek metabolikus zavaroktól, illetve voltak túlsúlyosak; 69%-uk esetében a kivizsgálást követően azonban nem derült fény specifikus májbetegsége (12) – tehát a normális felső határérték túl szigorúnak bizonyult.

Tartósan normális aminoszferáz-értékek és a HCV-fertőzés prognózisa

Fontos szempont, hogy HCV-fertőzöttek esetében az ALT-érték mennyire korrelál a szövettani eltérések súlyosságával. Az irodalmi adatok áttekintésekor a részletes szövettani score-ok helyett a nem kimutatható, minimális vagy jelentős szövettani aktivitásra, és a nem kimutatható, enyhe vagy jelentős fibrosisra hivatkozom, utóbbiba beleértve a cirrhosist is. „Egészséges hordozónak” tekinthető az, akinél sem szövettani aktivitás, sem fibrosis nem mutatható ki, míg a jelentős aktivitás, még inkább az előrehaladott fibrosis rossz prognózist jelent.

A normális aminoszferáz-értékű HCV-fertőzött egyéneknél a jelentős szövettani aktivitás, illetve fibrosis előfordulása 19% (n=53) (14), 48% (n=87) (15),

19% (n=26) (16), 7% (n=83) (17), 26% (n=66) (18), 16% (n=91) (19), 30% (n=69) (20), illetve 10% (n=480) (21), míg az „egészséges hordozók” aránya 20% (14), <1% (22), 7% (15), 26% (18), 0% (19), illetve 33% (20) volt.

A nALT a betegek 27 (22), 21 (15), >50 (21), illetve 55%-ánál (23) emelkedett a normális értékek fölé 1–10 éves követési idő alatt.

A nem kezelt hepatitis C-vírus-fertőzöttek esetében – akiknél normális ALT-értéket találtak – az ismételt májbiopszia 22,5%-ban (n=40) (24), illetve 39%-ban (n=123) (25) mutatott progressziót az 1–10 éves követés során. Teljesen normális kiindulási szövettan és aminotranszferáz esetén átlagosan 50 év távlatában lehet cirrhosis megjelenésére számítani (25). Emelkedett ALT-érték esetén a szövettani elváltozások súlyosabbak, a progresszió gyorsabb.

A normális aminotranszferáz-értékkel járó krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés kezelése

Ezzel a témával több közlemény foglalkozott a közelmúltban (26–29). Az első, alfa-interferon-monoterápiával végzett vizsgálatok meglehetősen kedvezőtlen tapasztalatokat hoztak (30), viszont eredményesebbnek bizonyult a ribavirinnel kombinált alfa-interferonkezelés (24, 31–33).

Döntő áttörést a pegilált interferon-alfa és ribavirin kombinációjának a bevezetése hozott. A 48 hétig kezelt 221, normális aminotranszferáz-értékű, krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött beteg 52%-ánál vált a HCV-RNS tartósan detektálhatatlanná (reagálók); ez az arány a hazánkban >95%-ban előforduló HCV 1-es genotípusa esetén 40% volt (5). Kezelés nélkül nem alakult ki vírusmentesség. Ez lényegében megegyezik az emelkedett szérumszint esetén talált eredményekkel, beleértve a terápia biztonságosságát és az életminőséget is. Hasonlóan hatékonyak tűnik a pegilált interferon-alfa-2a vagy -alfa-2b plusz ribavirin kombinációs kezelés (34).

Klinikai dilemmák

– *Megállapítható-e a szérumszint alapján mindenre érvényes normális felső határértéke?*

Nem. Az NFH magasabb férfiaknál, mint nőknél, emelkedik a BMI fokozódásával, valamint szénhidrát- és lipidanyagcsere-zavarok esetén – steatosissal, steatohepatitissal vagy ezek nélkül is.

– *Indokolt-e a szérumszint alapján jelenleg használt normális felső határértékét alacsonyabban megállapítani?*

Egy hepatitis B- és C-vírussal alacsonyban fertőzött terület, mint Magyarország esetében a válasz: nem. Az alacsonyabb határérték megadása ugyan emelné a vírushepatitisek szűrésének szenzitivitását, de csökkentené a specificitást. Az NFH 10 IU/l-rel történő csökkentése mintegy három-négyszeresére emelné a kóros-

ként kiszűrt esetek számát, amely így a bármilyen okból ALT-vizsgálaton átesettek 24–58%-át jelenthetné. Figyelembe véve a hazánkban is egyre növekvő arányú elhízást, a részben ehhez társuló anyagcsere-betegségeket, valamint a gyógyszer- és alkoholfogyasztást, a határérték csökkentése révén finanszírozhatatlanul magas számú, specifikus kezelést nem igénylő kiszűrt egyén jelenne meg a hepatológiai rendeléseken. Nem elhanyagolható szempont továbbá, hogy az ALT NFH csökkentésével nagy számban indokolatlanul „pozitívként” kiszűrt véradó miatt jelentősen csökkenne az amúgy is korlátozottan rendelkezésre álló vér- és vérkészítmény-tartalék.

– *Indokolt-e a szérumszint alapján jelenleg használt normális felső határértékét magasabban megállapítani?*

Bizonyos csoportokban mérlegelendő. Májbetegség szempontjából rizikócsoportba nem tartozó egyéneknél indokoltnak tűnik a normális felső határértéket a BMI és a nem szerint korrigálni.

– *Indokolt-e mérsékelten emelkedett ALT esetén hepatológiai kivizsgálást végezni?*

Nem feltétlenül. A normális felső határérték körülbelül másfélszeresét (55–60 IU/l) meg nem haladó ALT-emelkedéssel kiszűrt túlsúlyos, esetleg rendszeresen alkoholt fogyasztó, illetve potenciálisan májkárosító gyógyszert szedő személyek esetében költséges és alacsony hatásfokú, ezért nem javasolható a víruszserológiai túlmenő hepatológiai kivizsgálás (például ultrahang, CT, immunológia, májbiopszia stb.). Májbetegség szempontjából rizikócsoportba nem tartozó, obes egyéneknél, enyhe ALT-emelkedés esetén, a cardiovascularis rizikófaktorok (lipidek, vércukor, vérnyomás) vizsgálata és rendezése, életmód-változtatás (étrend, alkoholtartalom, testmozgás) és a potenciálisan májkárosító gyógyszerek elhagyása javasolható. Ilyen intézkedések mellett a szérumszint alapján történő normalizálódása várható.

Részletes hepatológiai kivizsgálásra akkor van szükség, ha a szérumszint alapján a normális felső határérték kétszerese fölé emelkedik, illetve ha a BMI csökkenése és a metabolikus paraméterek (vércukor-, lipid-, húgysavszint) javulása, az alkoholsztinencia betartása és az esetleges májkárosító gyógyszerek elhagyása ellenére sem csökken.

– *Szükséges-e enyhe ALT-emelkedés esetén a vírushepatitisz-szűrés?*

Ajánlott. Feltétlenül el kell végezni a vírushepatitisek szempontjából rizikócsoportba tartozó egyéneknél, valamint ha nem deríthető ki az ALT-emelkedést magyarázó egyéb ok (túlsúly, metabolikus zavar, alkohol, gyógyszer). A rizikócsoportba tartoznak azok, akik 1992 előtt vérátömlesztésben részesültek vagy vérkészítményt kaptak (különös tekintettel a koncentrátumokra), akik bármikor intravénás vagy fel-

Enyhén emelkedett ALT-érték előfordulhat egészséges, normális testsúlyú egyéneknél is, de gyakoribb obesitas, és kifejezetten gyakori anyagcsere-betegségek esetén.

szippantható kábítószer használtak, valamint a hemodializáltak; veszélyeztetettek továbbá azok az egyének is, akik egészségügyi tevékenység során, születéskor, szexuális úton, esetleg tetoválás vagy testékszer révén fertőződhetnek.

– *Mikor beszélhetünk tartósan normális szérumaminotranszferáz-szintről HCV-fertőzöttek esetében?*

Ennek kritériuma, ha 6–12 hónapon át legalább három alkalommal mindig a normális tartományba eső ALT-értéket mérünk. Ilyen egyéneknél érvényes a nALT esetén kimutatott kedvezőbb prognózis (kedvezőbb iniciais szövettan, lassú progresszió).

– *Van-e összefüggés a viraemia mértéke és a szövettani elváltozások súlyossága között HCV-fertőzötteknél?*

Nincs közvetlen összefüggés. Ezért a vírus-RNS-titer meghatározása és követése csak a kezelésbe bevonandó vagy kezelés alatt álló HCV-fertőzötteknél indokolt. (Az érvényes szabályozás szerint csak a kezelést végző hepatológiai centrumok orvosai kérhetnek OEP által finanszírozott nukleinsav-vizsgálatot.)

– *Szükséges-e kivizsgálni a HCV-antitest-pozitív egyéneket normális szérumaminotranszferáz-szint esetén?*

Igen, amennyiben az esetleges kezelés nem kontraindikált. Normális ALT esetén meg kell erősíteni a HCV-antitest-pozitivitást, majd a bizonyítottan pozitív egyéneknél az érzékeny HCV-RNS-vizsgálat elvégzése indokolt. A HCV-antitest-pozitív egyéneknél nALT mellett 60–70%-ban detektálható a vírus-RNS, amely igazolja a fennálló fertőzést. Ha az RNS nem mutatható ki, akkor legalább fél év különbséggel még egy alkalommal el kell végezni a vizsgálatot, mert a krónikus HCV-fertőzés folyamán előfordulhat, hogy a viraemia mértéke a méréshatár alá csökken. HCV-RNS-pozitivitás esetén nALT mellett indokolt elvégezni a májbiopsziát a potenciálisan kezelésbe vonható egyéneknél (l. következő pont). A nem kezelt „tünetmentes HCV-hordozóknál” évenként kell ellenőrizni az aminotranszferáz-értékeket.

– *Szükséges-e kezelni a HCV-antitest-pozitív, de HCV-RNS-negatív egyéneket?*

A ritka okkult fertőzés eseteit kivéve: nem. Ezek az egyének vélhetően spontán gyógyultak a HCV-fertőzésből (esetleg az antitestvizsgálat fals pozitív), így nem indokolt sem a májbiopszia, sem az antivirális kezelés.

– *Figyelembe vegyük-e a szérumaminotranszferáz-értéket a HCV-fertőzöttek kezelésének elbírálásakor?*

Csak az emelkedett szérumaminotranszferáz-érték informatív. Ebben az esetben olyan nagy a kezelést indokló szövettani eltéréssel rendelkezők aránya (>80%), hogy nem kell ragaszkodnunk a májbiopszia elvégzéséhez, e nélkül is javasolhatjuk a terápiát. Érvényes ez a normális enyhén meghaladó ALT-értékekre is. Figyelembe véve a kedvezőtlen 1-es genotípus hazai dominanciáját, az olyan HCV-RNS-pozitív egyénnél,

akinél tartósan normális szérumaminotranszferáz-szint mérhető, és akinél a kezelésnek nincsen ellenjavallata, májbiopszia javasolt annak megítélésére, hogy

– indokolt-e egyértelműen a kezelés (körülbelül 20%),

– az illető tekinthető-e „egészséges hordozónak” (<20%, kezelés csak igen speciális helyzetben végezhető, például extrahepaticus manifesztáció, egészségügyi dolgozó, szervtranszplantáció-várományos),

– esetleg – a minimális szövettani eltérések miatt a beteg életkora, az esetleges társbetegségek, pszichoszociális szempontok és a beteg kívánságának figyelembevételével (50–60%) – egyénileg kell-e döntenünk a kezelésről.

– *Hogyan kezeljük a krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött beteget normális szérumaminotranszferáz-szint esetén?*

Ugyanúgy, mint emelkedett ALT-szint esetén. A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés kezelése hazánkban a mindenkor érvényes terápiás protokoll szerint történik. A kezelést az Interferon Terápiás Bizottság jóváhagyásával kijelölt hepatológiai centrumok nevesített orvosai végzik.

Üzenet

A normális szérumtranszamináz-értékkel kapcsolatban a következő szempontokra fontos emlékeznie a klinikusnak:

– A normális ALT-szint nem zárja ki a májbetegséget, különösképpen nem a krónikus vírushepatitist.

– Az enyhén emelkedett ALT-érték nem feltétlenül jelent különálló májbetegséget: előfordulhat egészséges, normális testsúlyú egyéneknél is, gyakoribb nagy testsúlyúaknál (különösen férfiaknál), és kifejezetten gyakori anyagcsere-betegségek esetén (cukorbetegség, zsírsanyagcsere-zavarok, metabolikus szindróma).

– Rizikó csoportba tartozóknál a vírushepatitisek szűrésére *nem* az aminotranszferázok meghatározása, hanem a szerológiai vizsgálatok (HBsAg, illetve HCV-antitest) ajánlhatók. Hazánkban a véradók, a szervdonorok és a recipiensek szűrése is ezzel a módszerrel történik. Egyes helyzetekben a gyors és megbízhatóbb diagnózis érdekében nukleinsav-vizsgálat javasolható (HBV-DNS, illetve HCV-RNS).

– Az ALT értéke ismerten krónikus vírushepatitises betegnél nem korrelál jól a májbetegség súlyosságával (aktivitásával, stádiumával). Az „egészséges hordozók” aránya a normális szinttel rendelkező HCV-pozitív egyének között csupán 10–20% lehet, és még esetükben is gondolni kell a máj szövettani vizsgálatánál elkerülhetetlen hibalehetőségekre. Ráadásul az aminotranszferáz szérumszintje a betegség fennállása során a normális és az emelkedett értékek között fluktuálhat. Ezért normális ALT esetén – amennyiben potenciálisan lehetséges a kezelésük – májbiopszia végzése javasolt az igazoltan HBV- vagy HCV-fertőzött egyéneknél. A kezelés szükségességéről a nemzetközi ajánlásokkal összhangban, az ezeket alátámasztó tudományos eredményeket figyelembe véve döntünk. (Megjegyzendő

Vírushepatitis
szempont-
jából veszélyez-
tetetteknél
szerológiai
szűrővizs-
gálatot kell
végezni.

ugyanakkor, hogy e közlemény szerzője osztja számos kolléga véleményét a tekintetben, hogy járványügyi szempontból indokolt volna a fertőzött egyének kezelése aktivitás hiányában és korai stádium esetén is, ennek csak az anyagi lehetőségek szabnak korlátot.)

– A normális felső határértéket kevéssel meghaladó ALT-érték alapján számos olyan egyént kizárunk a véradók sorából, akiknél ez a jelenség nem fertőző betegség következménye (például obesitas, NASH). A véradók számának csökkenésével nem kerülhető el annak a kérdésnek a tisztázása, hogy vajon biztonságos volna-e olyan véradóktól származó készítmények felhasználása, akiknél az enyhe transzaminázszint-emelkedés hátterében nem igazolható fertőző betegség.

– A mindennapi gyakorlatban a transzamináz normális felső határértéke tehát nem elég érzékeny a rizikócsoporthoz tartozó vírushepatitis-fertőzöttek kiszűrésére, de túl érzékeny egyes, rizikófaktorral nem rendelkező egyének esetén. Ez a megállapítás nem változtat azon a gyakorlaton, hogy az általános tájékozódásra, és a jelentős májkárosodás felfedezésére várhatóan még hosszú ideig az olcsón és gyorsan végezhető aminotranszferáz-vizsgálatokat fogjuk végezni. Ugyanakkor a vírushepatitis szűrésében a szerológiai vizsgálatok alkalmazása, a rizikócsoporthoz tartozó egyéneknél pedig a statikus szemlélet helyett a határérték nem és BMI szerinti differenciálása lenne indokolt.

IRODALOM

- Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955;34:126-31.
- Kallai L, Hahn A, Roeder V, et al. Correlation between histological findings and serum transaminase values in chronic diseases of the liver. *Acta Med Scand* 1964;175:49-56.
- Rosenzweig P, Míget N, Brohier S. Transaminase elevation on placebo during phase I trials: prevalence and significance. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:19-23.
- Narjes H, Nehmiz G. Effect of hospitalisation on liver enzymes in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:329-33.
- Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-32.
- Lopes EP, Gouveia EC, Albuquerque AC, et al. Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia. *J Clin Virol* 2006;35:298-302.
- Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, 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;27:1213-9.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
- Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445-50.
- Mohamadnejad M, Pourshams A, Malekzadeh R, et al. Healthy ranges of serum alanine aminotransferase levels in Iranian blood donors. *World J Gastroenterol* 2003;9:2322-4.
- Kim HC, Nam CM, Jee SH, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
- Patt CH, Yoo HY, Dabadji K, et al. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003;48:797-801.
- Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-72.
- Martinet-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001;34:1000-5.
- Alberti A, Noventa F, Benvegna L, et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;137:961-4.
- Renou C, Halfon P, Pol S, et al. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002;51:585-90.
- Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002;36:973-7.
- Kyrlagkitis I, Portmann B, Smith H, et al. Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1588-93.
- Pereira HM, Cavalheiro NP, Tengan FM, et al. Patients with chronic hepatitis C and normal transaminases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47:247-51.
- Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:645-52.
- Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-4.
- Okanoue T, Minami M, Makiyama A, et al. Natural course of asymptomatic hepatitis C virus-infected patients and hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S89-S91.
- Hui CK, Belaye T, Montegrande K, et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003;38:511-7.
- Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:97-104.
- Koff JM, Younossi Z. Hepatitis C with normal liver enzymes: to treat or not to treat. Pro: most patients should be treated. *Am J Gastroenterol* 2004;99:972-3.
- Reddy KR. Hepatitis C with normal liver enzymes: to treat or not to treat. Con: most patients should not be treated. *Am J Gastroenterol* 2004;99:973-5.
- Shiffman ML. Hepatitis C with normal liver enzymes: to treat or not to treat. A balancing view: a decision to be shared with patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:975-6.
- Alberti A, Vario A, Ferrari A, et al. Review article: chronic hepatitis C – natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl2):74-8.
- Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997;26:1335-6S.
- Erhardt A, Behlen-Wilm U, Adams O, et al. Combination treatment of IFNalpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALTs. *Dig Dis Sci* 2003;48:921-5.
- Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1700-5.
- Bacon BR. Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1706-7.
- Bini EJ, Mehandru S. Sustained virological response rates and health-related quality of life after interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:777-85.