

# Normal alanin aminotransferaz seviyesi ve bu seviyeyi etkileyen etmenler: Tokat prevalans çalışması

Healthy ranges for Alanine Aminotransferase levels and affecting factors: The prevalence study in Tokat

Beytullah YILDIRIM<sup>1</sup>, Semsettin ŞAHİN<sup>2</sup>, Yeliz AKTÜRK<sup>3</sup>, Şener BARUT<sup>4</sup>, Yunus BULUT<sup>5</sup>, Fikret ÖZÜĞURLU<sup>2</sup>, Gülgün YENİŞEHİRLİ<sup>5</sup>, Banu ÖZTÜRK<sup>6</sup>, İdris ŞAHİN<sup>6</sup>, İlker ETİKAN<sup>7</sup>, İlhan CETİN<sup>8</sup>, Hüseyin ÖZYURT<sup>2</sup>, Ömer ATIŞ<sup>2</sup>, Ali AKBAŞ<sup>2</sup>, Metin ÖZDEMİR<sup>5</sup>, M. Murat FIRAT<sup>3</sup>

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Biyokimya Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Radyoloji Anabilim Dalı<sup>3</sup>, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>4</sup>, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı<sup>5</sup>, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>6</sup>, Biyoistatistik Anabilim Dalı<sup>7</sup>, Halk Sağlığı Anabilim Dalı<sup>8</sup>, Tokat

**Giriş ve Amaç:** Karaciğeri etkileyen hastalıkların doğru değerlendirilebilmesi için normal alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinin üst sınırının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada Tokat ili erişkinleri'nde normal ALT seviyesinin ve bu seviyeyi etkileyen etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Tokat ili'ne bağlı 70 merkezde (12 ilçe merkezi ve 58 kırsal bölge) yapıldı. 18 yaş ve üzeri nüfusu 530.000 kişi olan ilden 1.095 kişi (erkek/kadın=541/554; kent/kırsal=555/540) rastgele örnekleme yöntemiyle seçilerek çalışmaya dahil edildi. 1.095 kişinin 217'sinde ALT düzeyini etkileyecek herhangi bir risk etkeni saptanmadı ve bu kişiler sağlıklı katılımcı olarak değerlendirildi. Çalışmada kullanılan ALT kitinin normal üst sınırı 55 U/L'di. **Bulgular:** 1.095 kişinin ortalama yaşı 41,4±17 yıldı. ALT seviyesi erkekte, kadında ve tüm katılımcılarda AST, total kolesterol, trigliserit seviyesi ve beden kitle indeksiyle koreleydi. 217 katılımcıda (126 erkek ve 91 kadın) serum ortalama ALT seviyesi, 5., 75. ve 95. persantiller sırasıyla 36,1 ± 8,8, 26, 39 ve 54,2 U/L bulundu. 91 kadının köyde yaşayanlarında ALT seviyesi şehirde yaşayanlardan yüksekti (p<0,043). **Sonuç:** Toplumumuzda ALT'nin üst sınırı günümüzde kullanılan değerlere benzer bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Alanin aminotransferaz, normal sınır

**Background and Aims:** Determination of the upper limit of the normal range (ULN) for alanine aminotransferase (ALT) is important, especially in hepatitis and non-alcoholic fatty liver. We aimed to determine the normal transaminase levels and their relationship with effect factors in a northern province of Turkey. **Materials and Methods:** This study was conducted in 70 (12 urban, 58 rural) areas in the province of Tokat with about 530,000 inhabitants aged 18 years and older. The study population of 1,095 subjects (male/female=541/554; urban/rural=555/540) was selected by a random sampling method. In all, 217 of the 1,095 individuals, who did not have risk factors for ALT, were considered to be healthy individuals. The ULN listed by the test manufacturer for ALT was 55 U/L. **Results:** The mean age of the 1,095 individuals was 41.4 ± 17 years. The ALT levels were correlated with aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol, triglycerides, and body mass index (BMI) in men, women, and both. In 217 individuals (126 male, 91 female), serum ALT levels for the mean, 5th, 75th, and 95th percentiles were 36.1 ± 8.8, 26.0, 39.0, and 54.2 U/L, respectively. The ALT level in women without risk factors affecting ALT and living in rural areas was higher than in those living in urban areas (p<0.043). **Conclusions:** The ULN for serum ALT in our healthy population is the same as the current ULN.

**Keywords:** Alanine aminotransferase, normal range

## GİRİŞ

Yüksek transaminaz değerleri karaciğeri etkileyen hastalıkların tanısında ve tedavinin takibinde önemli bir göstergedir. Transaminaz seviyesi kronik hepatit, yağlı karaciğer, obezite, ilaçlar, alkol kullanımı, kolelitiazis, hiperglisemi ve hipotiroidizm gibi hastalıklardan etkilenir (1, 2). Alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi karaciğer hasarını göstermede aspartat aminotransferaz (AST) seviyesinden daha spesifiktir.

Normal ALT'nin üst sınırının (ÜS) belirlenmesi oldukça önemlidir. Özellikle viral hepatitler ve non alkolik yağlı karaciğerde ÜS'in belirlenmesi klinik takip ve tedavinin planlanması açısından önem kazanmaktadır.

Normal ALT'nin ÜS'nin belirlenmesinde ALT'yi etkileyecek risk etmenleri taşımayan kişilerde yapılacak araştırmalar önem kazanmaktadır. Kan vericilerinde yapılan prevalans çalışmaları sık

kullanılan ve kolay bir yöntemdir. Ancak kan vericilerinin normal toplum verilerini tam anlamıyla ifade edemeyeği aşıkardır. Çünkü kan vericilerinin çoğu şehir merkezinde yaşayan genç-orta yaş kişilerden oluşmaktadır. Bazı çalışmalarda kan vericilerinde normal ALT'nin ÜS belirlenmiştir (3-5), ancak bu konuda toplumda yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır (6).

Bu prevalans çalışmasında Tokat İli Erişkinleri'nde normal ALT'nin üst sınırının ve ALT'yi etkileyen etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Daha evvel detayları belirtildiği şekliyle bu çalışmaya Tokat İli'ne bağlı 70 merkezden (12 ilçe merkezi ve 58 kırsal bölge) ve 530.000 kişi arasından rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen 1.095 katılımcı (erkek/kadın = 541/554; kent/kırsal = 555/540) dahil edildi (7, 8). Tüm katılımcılar bir dahiliye ve radyoloji uzmanınca değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri sorgulandı; boy-kilo ölçümleri, fizik muayeneleri ve üst batin ultrasonografi (USG) incelemeleri yapıldı, kan örnekleri alındı. Yaş, cinsiyet, ilaç ve alkol kullanımı, sigara kullanımı ve hastalık hikayesi sorgulandı.

Ultrasonografi değerlendirmeleri ve kan alımı 8-12 saatlik açlık ardından yapıldı. Plazma glukoz, total kolesterol, trigliserit, ALT, AST, TSH ve serbest T4 düzeyleri değerlendirildi. Laboratuvar değerlendirmeleri "Dimension Clinical Chemistry System" (Dade Behring Inc. Newark, DE 19714, U.S.A), "Roche Elecsys 2010" ve "Modular Analytics E170 (Elecsys module) immunoassay analyzers" (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim)'le yapıldı. USG ile yağlı karaciğer değerlendirmesi literatürde önerildiği şekilde yapıldı (9, 10). Beden kitle indeksi (BKİ, kg/m<sup>2</sup>) ağırlığın boyun metrekaresine bölünmesiyle hesaplandı. Etanol kullanımı sorgulama ile ve haftalık alınan miktar (g/hafta) olarak belirlendi.

1.095 kişinin 217'sinde ALT'yi etkileyecek hiç bir risk faktörü yoktu. Bu kişilerde hepatit B (izole anti-HBcIgG dahil), hepatit C, yağlı karaciğer ve/veya safra kesesi taşı yoktu, BKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'den düşüktü. Alkol alımı ( $\geq 40$  g/hafta) veya ilaç kullanım hikayesi yoktu. Biyokimya tetkiklerinin sınırları: glukoz, 110 mg/dL; total kolesterol, 230 mg/dL; trigliserit, 150 mg/dL; ALT, 55 U/L; TSH, 0,27-4,2 mikroU/mL idi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiksel karşılaştırmalar Independent Samples Test, Mann-Whitney U Test veya Multivariate Analiz kullanılarak yapıldı. ALT ölçümleri erkekler ve kadınlar arasında birlikte ve yerleşim yerlerine göre ayrı ayrı olarak değerlendirildi. "p değeri" için istatistiksel anlamlılık sınırı 0,05'den küçük olarak kabul edildi. ALT için ortalama değer, 5., 25., 75. ve 95. persantiller hesaplandı.

## BULGULAR

1.095 kişinin yaş ortalaması 41,4 $\pm$ 17 yıldır (aralık, 18-95). 1.095 kişinin serum ALT seviyesinin 95. persantili erkekler, kadınlar ve tüm katılımcılarda sırasıyla 72,9, 58,5 ve 67,0 U/L idi.

1.095 kişinin ALT seviyesi AST ( $r=0,726$ ,  $p<0,0001$ ), total kolesterol ( $r=0,194$ ,  $p<0,0001$ ), trigliserit ( $r=0,128$ ,  $p<0,0001$ ) ve BKİ ( $r=0,118$ ,  $p<0,0001$ ) ile koreleydi. Ancak diğer etmenlerle (glukoz ve tiroid hastalıkları) korelasyon saptanmadı. 541 erkekte ALT ve total kolesterol ( $r=0,232$ ,  $p<0,0001$ ), ALT ve trigliserit ( $r=0,145$ ,  $p=0,001$ ), ALT ve BKİ ( $r=0,102$ ,  $p=0,018$ ); 554 kadında ALT ve total kolesterol ( $r=0,197$ ,  $p<0,0001$ ), ALT ve trigliserit ( $r=0,145$ ,  $p=0,001$ ), ALT ve BKİ ( $r=0,216$ ,  $p<0,0001$ ) arasında korelasyon bulundu. Kırsal bölgede yaşayan kadınların ALT seviyesi kentte yaşayanlardan yüksekti ( $p<0,033$ ). Ancak, yerleşim bölgelerine göre erkekler arasında fark saptanmadı.

Multivariate analizde 1.095 kişinin ALT değeri AST değeriyle kuvvetli ilişkiliydi (variabilite %54). Erkeklerde ALT değeri AST değeriyle kuvvetli, TSH değeriyle zayıf ilişkiliydi (variabilite %53). Kadınlarda multivariate analizde ilişki saptanmadı (Tablo 1).

ALT değerini etkileyecek risk etmeni bulunmayan 217 kişinin (126 erkek ve 91 kadın) yaş ortalaması erkeklerde 31,2 $\pm$ 14,6 yıl ve kadınlarda 30,5 $\pm$ 13,6

**Tablo 1.** 1.095 katılımcıda ALT ve diğer etmenler arasında multivariate analiz (yalnızca anlamlı olanlar)

Değişken	Regresyon Katsayısı	SE	t değeri	Anlamlılık
<b>Tüm katılımcılar</b>				
AST	0,796	0,097	8,168	0,000
R <sup>2</sup>	0,537			
<b>Erkekler</b>				
AST	0,721	0,110	6,522	0,000
TSH	1,724	0,806	2,139	0,036
R <sup>2</sup>	0,528			

yıldı. Bu kişilerden erkeklerin serum ALT seviyesinin ortalama değeri, 5., 75. ve 95. persantilleri sırasıyla 38,4±9,7, 26,0, 42,0 ve 60,3 U/L; kadınlar için bu değerler sırasıyla 32,9±5,9, 26,0, 35,0 ve 42,8 U/L; her iki cins birlikte sırasıyla 36,1 ± 8,8, 26,0, 39,0 ve 54,2 U/L bulunmuştur. 217 katılımcıda, erkekler ve kadınlarda ALT ve AST arasında lineer korelasyon bulundu (sırasıyla  $r=0,596$ ,  $p<0,0001$  ve  $r=0,664$ ,  $p<0,0001$ ). Kadınlarda ALT ve total kolesterol ( $r= - 0,275$ ,  $p=0,008$ ), ALT ve trigliserit ( $r= - 0,235$ ,  $p=0,025$ ) arasında negative korelasyon saptandı. ALT ve diğer biyolojik ölçümler arasında korelasyon yoktu. 91 kadının kırsal bölgede yaşayanlarında ALT değeri kentte yaşayanlarda yüksekti ( $p<0,043$ ). Ancak 126 erkekte yerleşim birimi ile ALT değeri arasında fark izlenmedi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Kan vericilerinin sağlıklı toplumu tam anlamıyla ifade etmeyebileceği aşikardır. Çalışmamızın avantajı rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen ve evlerinde ziyaret edilen kişilerde normal ALT ÜS'nın belirlenmesine katkıda bulunmasıdır.

Populasyon çalışmalarında hepatosteatozun karaciğer biyopsisiyle dışlanması zordur. Hepatik yağ birikimi USG ile nispeten karaciğer biyopsisine benzer doğrulukta saptanabilir (9). Çalışmamızda yağlı karaciğer USG inceleme bulgularıyla dışlandı. Serum ALT seviyesi cinsiyet ve yerleşim birimlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Ek olarak çalışmamızda ALT'yi etkileyecek risk etmenine sahip olmayan kişiler de değerlendirildi ve daha evvelki çalışmaları destekler şekilde erkeklerdeki ALT değerleri kadınlardan daha yüksek bulundu (1, 3, 6, 11).

Bazı çalışmalarda serum ALT seviyesinin glukoz, total kolesterol, trigliserit ve BKİ tarafından etki-

lendiği gösterilmiştir (3, 6, 11). Ruhl ve arkadaşları ALT değerini etkileyen etmenlerin yüksek BKİ, trigliserit ve glukoz değerleri olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Çalışmamızda erkek, kadın ve tüm katılımcılarda total kolesterol, trigliserit ve BKİ ALT seviyesini etkilemekteydi. Bu bulgular önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Ancak çalışmamızda ALT ile glukoz değeri arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda kırsal bölgede yaşayan kadınların serum ALT seviyesi kentte yaşayanlardan yüksek bulunmuştur. ALT seviyesini etkileyecek risk etmeni bulunmayan kadınlarda da benzer farklılık gözlenmiştir. Bu farklılıkta ALT seviyesini etkileyebileceği bilinen yaş veya sigara içiminin etkisi olabilir. Bazı çalışmalarda serum ALT seviyesinin yaş ve sigara içimi tarafından etkilendiği gösterilmiştir (1, 12, 13). Çalışmamıza dahil edilen kadınların kırsal bölgede yaşayanlarının yaş ortalaması kentte yaşayanlardan yüksekti. Fakat ALT seviyesini etkileyecek risk etmeni bulunmayan kadınlarda yerleşim birimleri arasında yaş ortalamaları farksızdı. İlave olarak sigara kullanım oranı her iki grupta da kırsal bölgede yaşayan kadınlarda düşüktü. Belki de bu farklılık yaşam tarzı farklılığına bağlı olabilir. Ancak çalışmamızda yerleşim birimlerine göre değerlendirildiğinde erkekler arasında ALT değeri açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda 1.095 katılımcının sadece %19,8'inde ALT seviyesini etkileyebilecek herhangi bir hastalık saptanmamıştır. Kadınlarda kolesterol ve trigliserit seviyesi ALT değeriyle negatif korele olmasına rağmen erkeklerde korelasyon bulunmamıştır. Bu negatif korelasyon hepatosteatoz gibi etmenlerin dışlanmış olmasıyla açıklanabilir.

Prati ve arkadaşları sağlıklı kişilerdeki serum ALT değerinin 95. persantilini erkekler için 30 U/L (normal, 40 U/L) ve kadınlar için 19 U/L (30 U/L)

**Tablo 2.** 217 katılımcının özellikleri

	Kırsal		Kent	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
n	74	31	52	60
Yaş, yıl	31,4±1,7	33,5±3	30,9±2,0	28,9±1,5
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	21,7±0,2	21,2±0,3	21,6±0,3	21,3±0,3
ALT (U/L)	38,2±1,0	34,2±1,0	38,7±1,6	32,3±0,8
95. persantil (ALT)	55,0	47,0	62,7	40,9
AST (U/L)	24,9±0,8	22,3±1,0	22,7±1,1	19,5±0,7
Kan glukozu (mg/dL)	86,8±0,9	83,6±1,3	83,2±0,9	85,2±1,0
Total kolesterol (mg/dL)	162,6±3,0	160,6±5,5	160,3±4,0	161,3±3,9
Trigliserit (mg/dL)	100,2±2,7	98,3±5,1	97,6±3,5	97,1±3,2
TSH (mikroU/mL)	1,5±0,1	2,6±0,6	1,7±0,2	2,7±0,6

bulmuşlardır (4). Kariv ve arkadaşları da normal serum ALT seviyesinin ÜS'nın bugün kabul edilenden düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (6). Bir başka çalışmada ise ALT'nin ÜS BKİ<23 olan kadınlarda 31 U/L ve erkeklerde 42 U/L olarak bildirilmiştir (3). Çalışmamızda sağlıklı serum ALT değerinin 95. persantili erkekler, kadınlar ve 217 kişide sırasıyla 60,3 U/L, 42,8 U/L ve 54,2 U/L (normal, 55 U/L) bulunmuştur (BKİ<25). Çalışmamızda serum ALT değerinin ÜS mevcut değere benzer bulunmuştur ve bu bulgu toplumumuzda ALT ÜS'nın revizyonuna gerek olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgular coğrafik, sosyal, etnik ve yaşam tarzı farklılıkları gibi çeşitli etmenlere bağlı olabilir.

Çalışmamızda bazı eksiklikler olabilir. Birincisi bu çalışmada serum ALT değerinin ÜS güncel değere benzer bulundu. Çalışmamızdaki ALT'yi etkileyecek risk etmeni bulunmayan kişilerde erkeklerin kadınlardan daha fazla sayıda olması dikkat çekiciydi. Bu grupta (217 kişi) rastgele örnekleme yöntemiyle seçilecek 35 kişinin dışlanması düşünülebilir. Ancak, epidemiyolojik çalışmalarda bu önerilebilecek bir yöntem değildir. İkincisi çalışmamızda yağlı karaciğerin dışlanmasında karaciğer USG kullanılmıştır. USG'nin hafif miktardaki yağlı karaciğeri belirleyemeyeceği ve bunun da serum ALT değerlerinde hafif yükseklığe yolaçabileceği düşünülebilir. Bu kişilerde karaciğerdeki yağ birikim derecesini belirlemek için karaciğer biyopsisi gereklidir. Ancak sağlıklı kişilerde hepatosteatozisi karaciğer biyopsisiyle dışlamak etik kurallar nedeniyle zordur. Üçüncüsü karaciğer enzim yüksekliklerinin en sık nedenlerinden olan non alkolik yağlı karaciğer hastalığı metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak düşünülmektedir. İnsülin rezistansının al-

kolik steatohepatitin gelişiminde en çok sorumlu tutulan etmendirdir ve ALT seviyesiyle ilişkilidir (14-16). Ek olarak insülin rezistansı ve hiperinsülinemi hiperlipidemi, diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının göstergesi olabilir (17). Sonuçta insülin rezistansı yüksek ALT seviyesinin bir uyarıcısı olabilir. Wallace ve arkadaşları diyabet, dislipidemi ve bilinen karaciğer hastalığı hikayesi bulunmayan kişilerde insülin duyarlı ve insülin rezistansı bulunan kişiler arasında ALT seviyelerini benzer bulmuşlardır (18). Tankurt ve arkadaşları non alkolik steatohepatitli hastalar ve kontrol grubu arasında açlık serum insülin düzeyleri arasında fark saptamamışlardır (19). Çalışmamıza katılan ALT'yi etkileyecek risk etmeni bulunmayan kişilerde (217 kişi) ortalama serum glukoz, total kolesterol ve trigliserit seviyesi sırasıyla 85,0±7,3 mg/dL, 161,4±28,3mg/dL ve 98,5±24,7mg/dL idi. Ek olarak yağlı karaciğer ve obezite dışlandı. Bu katılımcılarda insülin rezistansı olasılığı düşüktür. Metabolik sendrom sınırları esas alındığında 217 kişinin yalnızca 4'ünde metabolik sendrom mevcuttu ve bu kişilerin ALT değerleri de normal sınırlardaydı (32, 33, 33, ve 36 U/L). Bu kişilerin dışlanmasının bulduğumuz ALT sınırını düşürmeyeceği aşıkardır.

## SONUÇLAR

Mevcut çalışmada Tokat İli Erişkinleri'nde 1) serum ALT seviyesi erkeklerde kadınlardan yüksek bulundu, 2) serum ALT seviyesi erkek, kadın ve tüm katılımcılarda total kolesterol, trigliserit ve BKİ'den etkilenmekteydi, 3) kırsal bölgede yaşayan kadınlarda serum ALT seviyesi kette yaşayan kadınlardan yüksekti ve 4) sağlıklı toplumda serum ALT değerinin üst sınırı mevcut üst limite benzer bulundu.

## KAYNAKLAR

1. Mueller PW, Phillips DL, Steinberg KK. Alanine aminopeptidase in serum: automated optimized assay, and effects of age, sex, smoking, and alcohol consumption in a selected population. *Clin Chem* 1987;33:363-6.
2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Yıldırım B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol* 2009;20:27-30.
8. Kısacık B, Yıldırım B, Taşlyurt T, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int* 2009;29:1307-9. Epub 2009 Jan 20.

## Tokat erişkinleri'nde normal ALT

9. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br J Med.* 1986;292:13-15.
10. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
11. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71-9.
12. Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem* 1989;26:393-400.
13. Wang CS, Wang ST, Chang TT, et al. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection: implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002;162:811-5.
14. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
15. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
16. Fraser A, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. A comparison of associations of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase with fasting glucose, fasting insulin, and glycated hemoglobin in women with and without diabetes. *Hepatology.* 2007;46:158-65.
17. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-6.
18. Wallace TM, Utzschneider KM, Tong J, et al. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat. *Diabetes Care.* 2007;30:2673-8.
19. Tankurt E, Biberoglu S, Ellidokuz E, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:963.