

The Genetic Variations of *RETNLB* Gene are Associated with Serum Levels of Alkaline Phosphatase in the Korean Population

Hyo-Jun Ahn¹ and Yong-Bin Eom^{2,†}

¹Department of Laboratory Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang 410-719, Korea

²Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Chungnam, Asan 336-745, Korea

Serum levels of alkaline phosphatase (ALP) are widely used in the clinical diagnosis of hepatic diseases and the assessment of liver status. They also have epidemiological significance to be prospective risk factors for bone diseases, such as osteitis deformans, rickets, osteomalacia, hyperparathyroidism, healing fractures, and osteoblastic bone tumors. In the previous study, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in several genes have been reported to be associated with serum levels of liver enzyme in American population. We aimed to confirm whether the genetic variation of *RETNLB* (resistin like beta) gene also influence the serum levels of liver enzyme in Korean population. We genotyped variants in or near *RETNLB* in a population-based sample including 994 Korean adults. Here, we performed association analysis to elucidate the possible relations of genetic polymorphisms in *RETNLB* gene with serum levels of liver enzyme. By examining genotype data of a total of 944 subjects in 5 hospital health promotion centers, we discovered the *RETNLB* gene polymorphisms are associated with serum levels of ALP. The common and highest significant polymorphism was rs736327 ($\beta=8.66$, $P=2.37E-05$), rs7639070 ($\beta=8.56$, $P=3.24E-05$) with ALP in all groups. Furthermore, the ALP was consistently associated with rs736327 ($\beta=10.40$, $P=5.23E-05$), rs7639070 ($\beta=10.32$, $P=6.74E-05$) in the male population. Consequently, we found statistically significant SNPs in *RETNLB* gene that are associated with serum levels of ALP. In addition, these results suggest that the individuals with the minor alleles of the SNP in the *RETNLB* gene may have elevated serum levels of ALP in the Korean population.

Key Words: Serum ALP level, *RETNLB*, SNP, rs736327, rs7639070, Association

서 론

ALP (alkaline phosphatase)는 생체의 세포막에 넓게 분포하여 다양한 인산화합물을 분해하는 요소이다. 당단백인 ALP 분자에는 다양한 장기로부터 유래하는 당쇄구조의 차이가 있는 ALP가 존재한다. 이상치가 측정되는 경우는 동종효소 (isoenzyme)를 검사해 어느 장기에서 유래

했는지 찾는다. ALP 상승의 주된 요인은 간경변, 간세포암, 만성 간염 등의 간 질환, 담관계 질환, 골대사계질환, 갑상선 기능 항진증, 만선 신부전, 혈액형이 B형, O형인 사람에게 출현하는 지방식 섭취 후의 소장성 ALP, 임신한 경우에 보기 드물게 악성 종양으로 출현하는 태반성 ALP 등이다. 소아에서 사춘기에는 뼈의 신생이 활발하기 때문에 ALP가 성인의 2에서 3배의 높은 값을 나타내는 일이 있다 (Wu, 2001; Burtis et al., 2006; Abraham et al., 2007).

간 효소와 관련하여 Cereghini 등의 보고에 의하면 *HNFI1A* (TCF-1) 유전자는 인체의 간에서 우세하게 나타나는 간세포핵인자 (hepatic nuclear factor)로 간세포의 분화와 간 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다. 이 유전자의 돌연변이는 혈중 GGT (gamma glutamyl transferase)의 상승과 함께 제3형 청년기 발병 당뇨병

*Received: December 14, 2013 / Revised: December 18, 2013

Accepted: December 23, 2013

†Corresponding author: Yong-Bin Eom. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, 646 Eupnae-Ri, Shinchang-Myun, Asan-Si, Chungnam 336-745, Korea.

Tel: +82-41-530-3039, Fax: +82-41-530-3085

e-mail: omnibin@sch.ac.kr / omnibin@hanmail.net

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

(MODY3; type 3 form of maturity-onset diabetes of the young) 과 간 선종 (adenoma)에 관련 있는 것으로 알려져 있다 (Cereghini et al., 1990). ALP 수치와 강하게 관계있는 것으로 나타난 ABO 유전자는 많은 선행연구에서 ABO 혈액형과 ALP 수치의 관계에 대해 보고하였으나 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 또한 ALPL 유전자는 ALP 수치와 관계있는 것으로 쥐를 대상으로 연구한 논문에서는 나타났지만 아직까지 사람을 대상으로는 보고되지 않았다 (Yuan et al., 2008).

선행연구들이 미국인과 실험동물 검체를 대상으로 수행되었기에 본 연구에서 우리는 한국인들에게서 유전체 전장 연관성 분석 (genome-wide association study)으로 RETNLB 유전자에서 확인된 SNPs들과 각종 만성 질환시 증가하는 간 효소 ALP 수치와의 관련성을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

연구 대상

연구 대상자는 2006년 4월에서 12월 사이에 연세대학교 대사증후군 연구사업단과 협력하고 있는 5개 대학병원 검진센터에서 일반 건강 검진을 받은 수검자 13,756명 중 신체계측 (신장, 체중, 비만도, 허리둘레, 혈압 등)과 혈액검사 (중성지방, HDL-콜레스테롤, 공복혈당 등), 문진 (흡연력, 음주력 등)이 누락된 참여자 1,011명을 제외하였다. 나머지 12,745명 중 무작위로 1,007명을 추출하여 Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0을 이용하여 유전자 분석을 시행하였으나, 그 중 5개의 표본은 분석율이 낮아 (< 90%, MIND (Missing rate per INDIVIDULE) > 0.1 기준 적용) 제외하였고, PLINK를 이용하여 Identity-By-State (IBS) 산출식으로 전체 SNPs를 분석하여 유전적으로 연관성을 가진 4개의 표본을 제외하였다. 또한 4개의 표본은 X 염색체를 통한 유전자 분석과 성별이 불일치한 13명을 제외하고 994명을 대상으로 하였다. 혈청 간 효소 수치는 GOT, GPT, GGT, ALP를 대상으로 하였으며 성별은 남자 561명 (56.4%), 여자 433명 (43.6%)이었고, ALP의 경우 212명의 결과가 누락되어 남자 456명 (58.3%), 여자 326명 (41.7%)으로 782명이 분석 대상이었다.

본 연구는 각 병원의 임상연구심의위원회의 승인을 받았고, 모든 대상자에게 서면으로 연구 동의를 받아 시행하였다.

혈액검사

대상자들에게 12시간 공복 상태의 정맥혈을 채혈한 후 혈청을 분리하여 -70°C 냉동고에 보관하였다. 간 효소 (GOT, GPT, ALP, GGT) 수치, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) 등은 Hitachi-7600 분석기 (Hitachi Ltd. Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 연구 대상자의 모든 종합검사 결과를 연구 자료로 활용하였고, 각각의 검진센터들의 검사 결과 차이 검정은 대한임상검사정도관리협회에서 시행한 2006년 외부정도관리 결과를 이용하여 그 차이를 보정하였다.

유전자 분석

Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA)을 이용하여 유전자 분석을 시행하였으며 quality control call rate (Dynamic Model algorithm)는 86% 이상을 나타내었고, X 염색체 상의 heterozygosity로 대상자 개개의 성별을 정확하게 구별하였다. Genotype calling은 birdseed v2 algorithm을 통해 시행하였다.

500,568 SNPs를 분석하였고, MAF (minor allele frequency) > 0.05 기준에 의해 150,036개의 SNP가 제외되었고, Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) \geq 0.0001 기준에 의해 P 값이 0.0001 이하인 14,072개가 제외되었고, genotype call rate < 94% 기준에서 34,578개의 SNP가 제외되어 총 322,208 SNP가 분석에 사용되었다.

통계 분석

자료의 통계분석은 PLINK version 1.05 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>), Haploview ver. 4.1 (Broad Institute, USA) 및 SAS software ver. 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC)를 사용하였다.

연구 대상자의 성별 분포 및 혈청 간 효소별 분포는 빈도와 백분율로 나타냈고, 대상자의 일반적 특성에 대한 분포 등 연속형 자료는 평균(mean) ± 표준편차(SD)로 표시하였으며 범주형 자료는 빈도와 백분율로 표현하였다. 연속형 자료는 독립적인 t-검정 (independent t-test), 범주형 자료는 카이제곱 (chi-square test)으로 분석하여 표현하였다.

혈청 간 효소와 SNP와의 연관성은 각 효소별로 선형 회귀분석 모형에 혈청 간 효소 분석에 영향을 줄 수 있는 혼란변수인 성별, 연령, 흡연여부, 음주여부를 각각 보

정하여 분석하였다. 본 연구와 같은 대량의 유전 마커를 이용한 연관성 연구에서는 다량의 유전자 분석시 검정해야 할 가설 수가 증가하여 제1종 오류가 증가하기 때문에 다중검정의 문제점을 해결하기 위해 개발된 분석기법을 이용하였다. 유의수준 α (P -value)를 검사한 총 마커의 개수로 나눠 준 값을 Bonferroni correction에 의한 P 값과 순차적으로 P 값을 줄여감으로써 통계적 파워가 적게 감소되는 false discovery rate (FDR)을 보정한 P 값을 제시하였다.

결 과

연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자의 평균 연령은 남자 41.9세, 여자 41.1세였다. 성별로 혈청 간 효소 수치와 평균은 GOT, GPT, ALP, GGT 순으로 각각 남자 24.2, 28.8, 173.5, 44.6 mg/dL 이었으며 여자는 18.9, 15.6, 145.9, 17.5 mg/dL 이어서 남자가 여자보다 네 항목 모두 유의하게 높았다 ($P < 0.0001$). 간 효소 이외에도 체질량지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 허리둘레, 공복혈당, 콜레스테롤, 중성지방 등 대부분 남자가 여자보다 평균이 유의하게 높게 나타났고 ($P < 0.0001$), HDL 콜레스테롤의 경우는 남자가 유의하게 낮았다 ($P < 0.0001$) (Ahn et al., 2013).

체질량지수를 비롯한 거의 대부분의 항목이 t -검정 및 카이제곱 검정 결과 남녀간 유의한 차이가 있는 것으로

나타났다.

간 효소 관련 *RNTNLB* 유전자

혈청 간 효소 수치와 관련된 후보 유전자의 선택은 성별, 연령, 흡연여부, 음주여부를 통제한 상태에서 분석된 SNP 중에서 P 값이 $10.0E-05$ 이하인 경우가 각 그룹별로 중복되어 나타나는 SNP를 대상으로 선정하였다.

위와 같은 조건으로 분석한 결과에서 *RETNLB* (resistin like beta) 유전자에 속하는 rs736327, rs7639070 두 SNPs가 ALP 효소에서 전체와 남자 그룹 모두 유의하게 나타났다. 먼저 rs736327 SNP는 전체 그룹을 대상으로 한 결과에서 P 값이 $2.37E-05$, 남자 ($P=5.23E-05$), 여자 ($P=7.25E-02$)로 높은 관련성을 나타냈고, rs7639070 SNP는 전체에서 P 값이 $3.24E-05$, 남자 ($P=6.74E-05$), 여자 ($P=8.23E-02$)로 ALP에 대해 높은 관련성을 나타냈다 (Table 1).

RETNLB 유전자에 속하는 rs736327 SNP의 유전형은 CC, CT, TT로 나타났고, 성별 구분없이 전체를 분석한 결과 각 유전형에 속하는 대상자가 153명 (19.6%), 386명 (49.4%), 243명 (31.1%)으로 구분되었고, 각 효소별 유전형별 평균값은 C allele (minor allele)을 가진 경우가 T allele (major allele)을 가진 경우보다 높게 나타났다. rs7639070 SNP는 유전형이 GG, GT, TT로 나타났고, 성별 구분없이 전체를 분석한 결과 각 유전형에 속하는 대상자가 153명 (19.6%), 387명 (49.7%), 239명 (30.7%)으로 구분되었고, 각 효소별 유전형별 평균값은 G allele (minor allele)을 가

Table 1. Mean serum levels of ALP according to the genotypes of rs736327 and rs7639070 in Korean adults

rs736327	GOT			GPT			GGT			ALP		
Genotype	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T
Counts	188	496	305	188	496	305	188	496	305	153	386	243
Frequency	0.190	0.502	0.308	0.190	0.502	0.308	0.190	0.502	0.308	0.196	0.494	0.311
Mean	21.9	21.8	22.0	22.3	23.2	23.1	35.0	31.1	34.2	172.8	162.3	154.7
SD	8.1	8.6	8.4	14.6	16.7	18.8	60.8	30.8	34.6	46.2	42.5	39.3
P value	7.21E-01			4.01E-01			8.53E-01			2.37E-05		
rs7639070	GOT			GPT			GGT			ALP		
Genotype	G/G	G/T	T/T	G/G	G/T	T/T	G/G	G/T	T/T	G/G	G/T	T/T
Counts	188	497	301	188	497	301	188	497	301	153	387	239
Frequency	0.191	0.504	0.305	0.191	0.504	0.305	0.191	0.504	0.305	0.196	0.497	0.307
Mean	21.9	21.8	22.0	22.3	23.2	23.0	35.0	31.1	33.9	172.8	162.3	154.9
SD	8.1	8.6	8.4	14.6	16.7	18.9	60.8	30.8	34.1	46.2	42.5	39.5
P value	7.70E-01			4.31E-01			9.18E-01			3.24E-05		

Abbreviations: GENO, genotype; FREQ, frequency; SD, standard deviation

진 경우가 T allele (major allele)을 가진 경우보다 높게 나타났다 (Table 1).

RETNLB 유전자에 속하는 8개 SNPs의 *P* 값이 전체와 남자 그룹에서 10.0E-03 이하로 유의하였으며, 성별, 연령, 흡연여부, 음주여부를 통제한 상태에서 전체, 남자, 여자

그룹별 본 *RETNLB* 유전자 내 15개 SNPs와의 연관성을 분석한 결과, 정도관리에서 제외된 7개 SNPs를 제외하고 나머지 rs736327, rs7639070는 유전자 내에서 강한 연쇄 불균형을 나타냈고, 유전형별 각 효소의 평균값도 minor allele을 가진 경우가 높게 나타났다 (Table 2).

Table 2. The association results of the 8 SNPs with serum levels of ALP based on linear regression model in *RETNLB* gene

SNP	Position	Region	A1	A2	MAF	ALL		MEN		WOMEN	
						Beta	<i>P</i> value	Beta	<i>P</i> value	Beta	<i>P</i> value
rs6437794	109938944	Intergenic	C	A	0.44	8.11	6.47E-05	9.58	1.69E-04	5.52	8.44E-02
rs10933957	109939085	Intergenic	C	T	0.44	8.16	6.98E-05	9.67	1.78E-04	5.55	8.42E-02
rs726944	109939839	Intergenic	G	A	0.44	7.43	2.60E-04	8.48	9.15E-04	5.43	8.86E-02
rs736327	109941198	Intergenic	C	T	0.44	8.66	2.37E-05	10.4	5.23E-05	5.78	7.25E-02
rs34240828	109944590	Intergenic	C	T	0.42	7.79	1.67E-04	9.22	3.80E-04	5.73	7.84E-02
rs7639070	109944874	Intergenic	G	T	0.44	8.56	3.24E-05	10.32	6.74E-05	5.6	8.23E-02
rs10804470	109975841	Intergenic	C	T	0.41	7.23	5.42E-04	8.89	7.53E-04	4.43	1.74E-01
rs4146282	109979738	Intergenic	A	G	0.4	7.03	1.45E-03	8.58	1.81E-03	4.22	2.30E-01

- 1) Abbreviations: A1, minor allele; A2, major allele; MAF, minor allele frequency; Beta, linear regression coefficient
- 2) *P* values were calculated using linear regression under an additive model adjusting for age, sex, smoking status, alcohol consumption (ALL) and for age, smoking status, alcohol consumption (MEN, WOMEN)

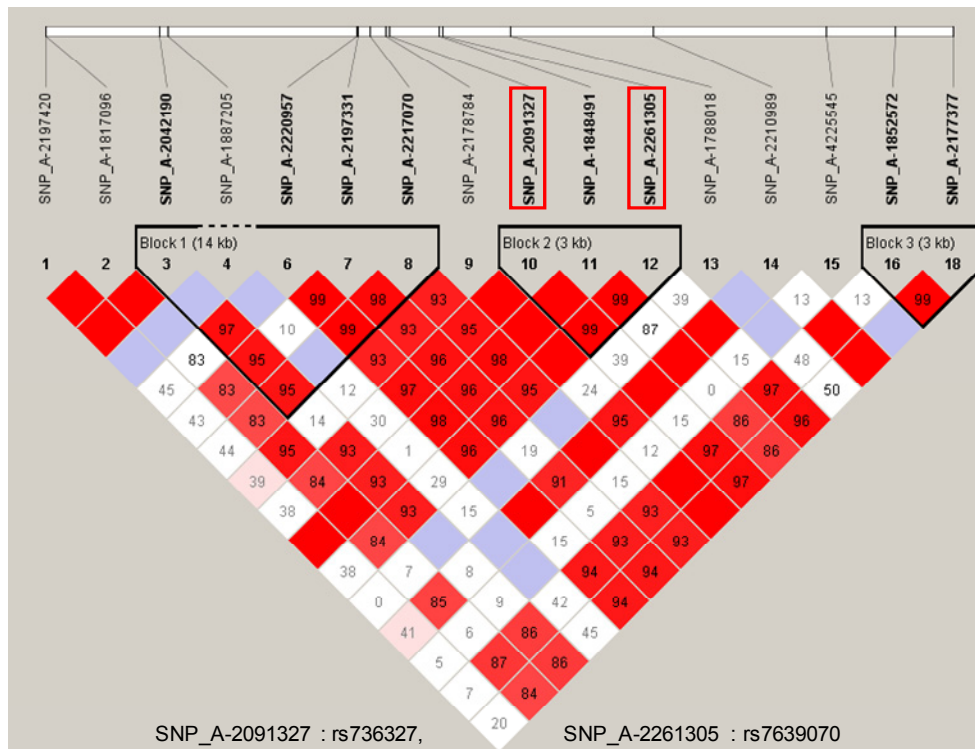


Fig. 1. The linkage disequilibrium blocks of the significant 8 SNPs in the *RETNLB* gene. The panel shows a Haploview of LD (r^2) are generated by using the Haploview program.

Table 3. The association results between other reported SNPs and serum levels of ALP in the 994 Korean populations

Study	Gene	Location	SNP	A1/ A2	MAF	SEX	GOT		GPT		GGT		ALP	
							Beta	P value	Beta	P value	Beta	P value	Beta	P value
Foreman JE (2005)	<i>ALPL</i> (<i>NBPF3</i>)	1p36.12	rs1780324	A/G	0.3	ALL	0.48	2.29E-01	0.53	4.98E-01	1.88	3.07E-01	4.18	6.22E-02
						M	0.42	5.00E-01	0.28	8.28E-01	1.73	5.84E-01	4.14	1.33E-01
						F	0.44	3.29E-01	0.73	2.81E-01	1.72	4.23E-02	3.49	3.38E-01
Yuan X (2008)	<i>ABO</i>	9q34.1- q34.2	rs657152	A/C	0.47	ALL	0.23	5.44E-01	0.28	7.09E-01	2.98	8.52E-02	-4.5	3.08E-02
						M	0.69	2.34E-01	0.52	6.65E-01	4.76	1.11E-01	-4.13	1.12E-01
						F	-0.38	3.58E-01	-0.04	9.51E-01	0.63	4.24E-01	-3.83	2.51E-01
Yuan X (2008)	<i>JMJD1</i> (<i>KDM3A</i>)	10q21.3	rs12355784	A/C	0.39	ALL	0.15	6.91E-01	-0.12	8.72E-01	1.67	3.35E-01	7.89	1.52E-04
						M	0.58	3.17E-01	-0.36	7.64E-01	1.97	5.09E-01	8.3	1.46E-03
						F	-0.45	2.86E-01	0.25	6.92E-01	0.88	2.67E-01	7.5	2.25E-02
Yuan X (2008)	<i>REEP3</i>	10q21.3	rs10761779	G/A	0.43	ALL	0.11	7.80E-01	-0.54	4.63E-01	1.27	4.61E-01	7.33	4.39E-04
						M	0.49	3.95E-01	-1.04	3.86E-01	1.57	5.97E-01	8.05	1.96E-03
						F	-0.49	2.46E-01	0.05	9.36E-01	0.67	4.01E-01	6.28	5.81E-02

1) Abbreviations: A1, minor allele; A2, major allele; MAF, minor allele frequency; Beta, linear regression coefficient; M, male; F, female

2) P values were calculated using linear regression under an additive model adjusting for age, sex, smoking status, alcohol consumption (ALL) and for age, smoking status, alcohol consumption (M, W)

RETNLB 유전자 내에 rs736327 SNP 앞 40 Kb 구역부터 rs7639070 SNP 뒤 40 Kb까지 존재하는 SNPs들의 연쇄불균형 (linkage disequilibrium, LD)을 살펴 본 결과, *RETNLB* 유전자에 속하는 8개의 SNPs가 각 3개의 블록으로 묶여 강한 연쇄불균형 (LD) 상태임을 보여주고 있다 (Fig. 1).

고 찰

RETNLB 유전자는 3q13.1 위치에 존재하며 같은 명칭으로 *XCP2*, *FIZZ1*, *FIZZ2*, *HXCP2*, *RELMb*, *RELMbeta*, *RELM-beta* 등으로도 알려져 있고 유전자 타입은 단백질 코딩이며, 레지스틴 (resistin)은 지방세포에서 분비되는 호르몬으로 알려져 있다 (Osawa et al., 2004).

분석기준은 개별 효소별로 P 값이 10.0E-05 이하로 유의하게 나타난 결과가 최소한 두 개 이상의 간 효소에서 중복해서 연관성이 높게 나타난 경우를 분석 대상으로 정하였다 (Ahn et al., 2013). 연구 대상자 전체를 대상으로 성별, 연령, 음주여부, 흡연여부를 통제한 상태에서 혈청 간 효소와 관련 있는 SNP를 분석한 결과 *RETNLB* 유전자에 속하는 rs736327와 rs7639070 SNPs가 ALP 효소에서 높은 연관성을 나타냈다. 두 SNPs의 유전형별 ALP 효소의 평균값도 minor allele을 가진 경우 높게 나타났고 유전자 내에서 강한 연쇄불균형도 나타났다.

ALP와 관련된 유전자의 경우는 다른 간 효소와 상관

성이 크게 없는 것으로 나타났으며, 이는 비록 같은 유전자의 결과는 아니지만 Yuan 등이 보고한 선행연구에서도 같은 결과가 나타났다 (Yuan et al., 2008). ALP가 다른 간 효소와 관련성이 없는 이유는 GOT, GPT, GGT 세 효소는 간에 특이적인데 비해 ALP는 간에서의 대사보다 뼈나 장에서의 대사로 인한 영향이 더 크기 때문인 것으로 알려져 있다 (Christenson, 1997).

간 효소와 관련하여 선행연구의 보고에 의하면 *ALPL* 유전자는 ALP 수치와 관계있는 것으로 쥐를 대상으로 연구한 논문에서 보고하였으나 유전자 내 rs1780324 SNP가 본 연구에서는 유의한 관련성을 나타내지 못하였고 (Foreman et al., 2005), ALP 수치와 강하게 관계있는 것으로 나타난 *ABO* 유전자는 선행연구에서 *ABO* 혈액형과 ALP 수치의 관계에 대해 보고하였으나 본 연구에서는 유의한 관련성을 나타내지 않았다 (Yuan et al., 2008). 그러나 같은 10번 염색체 10q21.3에 위치하는 *JMJD1*, *REEP3* 유전자 내 rs12355784, rs10761779 두 SNPs는 갑상선 호르몬 수용체 상호작용자 8 (thyroid-hormone-receptor interactor 8)로 암호화하는 유전자로 알려져 있으며 본 연구에서도 ALP와 유의한 상관성을 나타냈다 (Yuan et al., 2008) (Table 3).

Hivert 등은 2,531명을 대상으로 28년 이상 추적 조사한 플래밍햄 연구에서 *RETNLB* 유전자의 변이가 혈장 레지스틴 수치와 당뇨 관련 특성에 영향을 주고, 유전자

내 하나의 SNP는 혈당 수치에도 영향을 주는 것으로 보고하였다 (Hivert et al., 2009). 결과적으로 레지스틴 호르몬은 인슐린 수용체를 덮어서 인슐린 저항성을 높이고 이는 제2형 당뇨병을 진행시키며 이러한 일련의 과정은 간 효소 수치와도 연관성이 있을 것으로 생각된다. 혈청 간 효소 수치와 유전적인 정확한 원인을 규명하기 위해서는 충분한 수의 표본을 대상으로 본 연구에서 제시된 SNP와 유전자에 대한 추가적인 재현성 연구를 진행해야 할 것이며, 간 효소는 환경적인 영향도 크기 때문에 유전·환경 상호 작용에 대한 추가적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

본 연구에서 제시된 ALP와 관련된 *RETNLB* 유전자 내 rs736327과 rs7639070 두 SNPs는 같은 염색체 위치에 있으며 모두 ALP 효소에 유의한 상관성을 나타내어 간 효소와 연관된 유전적 요인을 규명할 뿐만 아니라 각종 질환을 예측하고 진단, 치료하는데 효과적으로 이용될 수 있을 것으로 기대한다.

감사의 글

본 연구는 2013학년도 순천향대학교 학술연구비 지원으로 수행하였습니다. 또한 데이터를 제공해주신 연세대학교 대사증후군 연구사업단 지선하 교수님과 설재웅 교수님께 감사드립니다.

REFERENCES

- Abraham NZ, Carty RP, DuFour DR, Pincus MR. Clinical enzymology. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21st ed. 2007. pp 245-262. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Ahn HJ, Sull JW, Eom YB. Association between *SMAD2* gene and serum liver enzyme levels in the Korean population. *J Exp Biomed Sci*. 2013. 19: 124-131.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. 2006. pp 191-218, 597-643. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Cereghini S, Yaniv M, Cortese R. Hepatocyte dedifferentiation and extinction is accompanied by a block in the synthesis of mRNA coding for the transcription factor HNF1/LFB1. *EMBO J*. 1990. 9: 2257-2263.
- Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem*. 1997. 30: 573-593.
- Foreman JE, Blizard DA, Gerhard G, Mack HA, Lang DH, Van Nimwegen KL, Vogler GP, Stout JT, Shihabi ZK, Griffith JW, Lakoski JM, McClearn GE, Vandenberg DJ. Serum alkaline phosphatase activity is regulated by a chromosomal region containing the alkaline phosphatase 2 gene (*Akp2*) in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Physiol Genomics*. 2005. 23: 295-303.
- Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, Dupuis J, Fox CS, Cupples LA, Meigs JB, Florez JC. Association of variants in *RETN* with plasma resistin levels and diabetes-related traits in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2009. 58: 750-756.
- Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Kawata H, Nishimiya T, Niiya T, Shimizu I, Nishida W, Hashiramoto M, Kanatsuka A, Fujii Y, Ohashi J, Makino H. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet*. 2004. 75: 678-686.
- Wu AHB. Diagnostic enzymology and other biomarkers of organ damage. In: McClatchery KD, ed. Clinical laboratory medicine. 2nd ed. 2001. pp 281-305. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Yuan X, Waterworth D, Perry JR, Lim N, Song K, Chambers JC, Zhang W, Vollenweider P, Stirnadel H, Johnson T, Bergmann S, Beckmann ND, Li Y, Ferrucci L, Melzer D, Hernandez D, Singleton A, Scott J, Elliott P, Waeber G, Cardon L, Frayling TM, Kooner JS, Mooser V. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes. *Am J Hum Genet*. 2008. 83: 520-528.