
■ ARTÍCULO ORIGINAL

Correlación entre glucemia basal y alanina aminotransferasas en pacientes con y sin diabetes de un policlínico de Lima, Perú

Correlation between basal glycemia and alanine aminotransferases in patients with and without diabetes from a polyclinic in Lima, Peru


Alberto Guevara Tirado¹ 

¹Universidad Privada del Norte, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

Revisores:

Sandra Soto Valiente. Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. Asunción, Paraguay. 

Lourdes Isabel Chamorro. Universidad de Nacional de Itapúa. Encarnación, Paraguay. 

RESUMEN

Introducción: la alanina aminotransferasa es unnexo importante en el metabolismo de aminoácidos y carbohidratos, asimismo es un marcador de inflamación hepática. Estudios previos mostraron la relación entre la diabetes mellitus y esta enzima bajo diferentes contextos clínicos.

Objetivo: evaluar la correlación entre glucosa basal y alanina aminotransferasa tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como sin ella.

Metodología: estudio observacional, analítico y transversal realizado desde enero de 2021 a junio de 2022 con una población de 566 pacientes dividida en grupos con diabetes mellitus tipo 2 (n 224) y sin diabetes mellitus tipo 2 (n 342). Fueron incluidos los pacientes de edad igual o mayor a 18 años con y sin diabetes mellitus tipo 2. Se excluyó a pacientes con patologías múltiples y/o con diagnóstico de diabetes inferior a 6 meses. Se realizó el análisis inferencial con la prueba de correlación de Spearman y la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Los datos fueron procesados con el software *SPSS statistics 25™*.

Resultados: la correlación entre glucosa y alanina aminotransferasa en sujetos sin diabetes fue 0,212 (p=0,003) y la correlación entre glucosa y alanina aminotransferasa en aquellos con diabetes fue -0,434 (p=0,015).

Conclusiones: la alanina aminotransferasa se relaciona con mayor intensidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que en aquellos sin diabetes. La correlación moderada y negativa en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 indicaría alteraciones en la interacción entre la alanina aminotransferasa y la glucosa en los que la hiperglucemia sostenida tendría un papel relevante, probablemente por un incremento en la actividad de transaminación.


Palabras claves: glucosa sanguínea, alanina transaminasa, estadísticos no paramétricos, metabolismo, correlación de datos.

Artículo recibido: 29 abril 2023 **Artículo aceptado:** 14 julio 2023

Autor correspondiente:

Dr. Alberto Guevara Tirado

Correo electrónico: albertoguevara1986@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

ABSTRACT

Introduction: Alanine aminotransferase is an important nexus in the metabolism of amino acids and carbohydrates, and is also a marker of liver inflammation. Previous studies showed the relationship between diabetes mellitus and this enzyme under different clinical contexts.

Objective: To evaluate the correlation between basal glucose and alanine aminotransferase both in patients with and without type 2 diabetes mellitus.

Methodology: Observational, analytical, and cross-sectional study conducted from January 2021 to June 2022 with a population of 566 patients divided into groups with type 2 diabetes mellitus (n 224) and without it (n 342). Patients aged 18 years or older with and without type 2 diabetes mellitus were included. Patients with multiple pathologies and/or diagnosed with diabetes less than 6 months were excluded. Inferential analysis was performed with Spearman's correlation test and the Kolmogorov-Smirnov normality test. The data was processed with the SPSS statistics 25™ software.

Results: The correlation between glucose and alanine aminotransferase in subjects without diabetes was 0.212 ($p=0.003$) and the correlation between glucose and alanine aminotransferase in those with diabetes was -0.434 ($p=0.015$).

Conclusions: Alanine aminotransferase is associated with greater intensity in patients with type 2 diabetes mellitus than in those without diabetes. The moderate and negative correlation in subjects with type 2 diabetes mellitus would indicate alterations in the interaction between alanine aminotransferase and glucose in which sustained hyperglycemia would play a relevant role, probably due to an increase in transamination activity.

Keywords: blood glucose, alanine transaminase, nonparametric statistics, metabolism, data correlation.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, estimándose que para el año 2030 alrededor de 578 millones de personas la padecerán ⁽¹⁾. La fisiopatología de esta enfermedad es parcialmente conocida: se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica que afecta la micro y macrovasculatura de todos los órganos y tejidos del organismo ⁽²⁾. Es mediado por la disfunción endotelial que causa una disminución de sustancias vasodilatadoras, un aumento de sustancias vasoconstrictoras, liberación de sustancias procoagulantes y numerosas citoquinas que producen daño celular ⁽³⁾. En general, los cambios metabólicos asociados a la hiperglucemia crónica generan un aumento de especies reactivas de oxígeno, que contribuyen a la resistencia insulínica, oxidación de macromoléculas ⁽⁴⁾, entre otros.

La alanina aminotransferasa (ALT) es una enzima que cataliza la conversión alanina-oxoglutarato mediante transaminación en piruvato y L-glutamato para su participación en diferentes rutas biosintéticas y en la producción de productos nitrogenados ⁽⁵⁾. Es un marcador principalmente de función hepática y usado ampliamente en atención primaria y especializada ya que su elevación puede indicar principalmente citólisis hepática o sistémica cuya etiología debe ser definida en base a datos clínicos, de laboratorio, imágenes, entre otros ^(6,7).

Estudios experimentales han evidenciado el papel de la ALT en la fisiopatología de la diabetes mellitus a través de los subtipos ALT-1 y ALT-2, que participan en la interconversión del aminoácido alanina y piruvato en la neoglucogénesis ⁽⁸⁾, siendo la ALT-1 responsable de la conversión de piruvato en alanina mientras que la ALT-2 transforma la alanina en piruvato. Ésta es la responsable de la neoglucogénesis hepática ⁽⁹⁾, incrementándose este proceso metabólico en la diabetes mellitus, siendo la disminución de la expresión de ALT-2 potencialmente beneficiosa en el control de la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

El conocimiento de la fisiopatología de la diabetes está lejos de ser completamente dilucidado y el rol de la participación de la ALT en el contexto de esta enfermedad aún está en etapas experimentales y sin datos en la población general. Es necesario evaluar el comportamiento de estas variables desde el punto de vista epidemiológico. Por ello, el objetivo de esta investigación fue evaluar el grado de correlación entre la ALT con la glucosa en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2, lo que permitirá investigar las variaciones y relaciones entre estos parámetros bioquímicos y aportar en la comprensión de la fisiopatología de las alteraciones metabólicas y orgánicas que se desarrollan en la hipertransaminasemia de la diabetes mellitus tipo 2.

METODOLOGÍA

Estudio observacional con componente analítico y de corte transversal que incluyó datos de historias clínicas de consultas y campañas médicas preventivo-promocionales de salud de pacientes con y sin diabetes mellitus. El estudio se desarrolló en el periodo de enero 2021 a junio 2022 en un policlínico de medicina general, terapia física y rehabilitación del distrito de Villa el Salvador, Lima, Perú. No se realizó el cálculo del tamaño de la muestra debido a que la población estuvo conformada por la totalidad de pacientes que cumplieron con los requisitos de inclusión (n 566) durante el periodo de la realización del estudio siendo, por tanto, un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 (glucosa menor de 126 mg/dL) y pacientes con antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con un tiempo de enfermedad igual o mayor a 6 meses cuyos datos estuvieron registrados en la historia clínica. Se excluyeron a aquellos pacientes con comorbilidades que pudieran causar elevaciones importantes en los niveles de ALT (post-infarto de miocardio, post-accidente cerebrovascular, hepatopatías agudas y crónicas, neoplasias, cirugías recientes, medicamentos hepatotóxicos, entre otros).

Se coordinó con la dirección del policlínico para la recopilación de datos por medio de historias clínicas derivadas de consultas particulares y de campañas médicas preventivo-promocionales de salud realizadas cada tercer jueves todos los meses desde enero de 2021 a junio de 2022. Se reunió la información concerniente al estudio y se colocó en una base de datos anónima en Excel 2016™ para, una vez culminado el periodo de tiempo planteado como meta de recolección, proceder a trasladar dicha información en el software estadístico para el análisis y procesamiento de datos.

El análisis estadístico se realizó con el programa *SPSS statistics 25™*. La variable cualitativa considerara fue el sexo, las variables cuantitativas fueron la edad, agrupada en: adulto joven (de 18 a 39 años), adulto intermedio (40 a 59 años) y adulto mayor (de 60 años en adelante). La glucosa basal, dividido en pacientes con y sin diabetes, está basada en las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽¹¹⁾ que considera diagnóstico de diabetes cuando los valores de glucosa basal son igual o mayores a 126 mg/dL junto a otros parámetros de confirmación como la sintomatología y pruebas complementarias las cuales se encontraron registrados en las historias clínicas. La ALT, dividida en valores normales hasta 40 U/mL y altos a los mayores de 40 U/mL, se basó en las referencias del laboratorio que realiza los procesamientos de las muestras.

Para el análisis descriptivo las variables categóricas fueron el sexo y edad. Las variables numéricas fueron: ALT y glucosa basal. Se dicotomizaron las variables en tablas 2 x 2. Para el análisis estadístico analítico se utilizó estadística bivariada correlacional, mediante la prueba de Spearman, la cual mide la fuerza y dirección entre dos variables, siendo un valor más cercano a 1, sea negativo o positivo, indicador de mayor correlación estadística. Previamente se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, la cual evidenció una distribución no-normal. Se consideró como punto de corte en decisión de significancia estadística el valor alfa igual a 0,05.

La investigación fue aprobada por el comité de ética del policlínico con número de registro CMD2021-11. Los nombres de los pacientes fueron codificados en una base de datos anónima, solo se registró aquellos cuantificables de las historias clínicas por lo que no se precisó de consentimiento informado. Solo el investigador tuvo acceso a la información para asegurar la confidencialidad. El estudio respetó las normas éticas de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

El total de pacientes fue de 566, siendo el mayor porcentaje el correspondiente al grupo adulto mayor (39,92%) y siendo el sexo femenino el más frecuente (n=320) (tabla 1).

Tabla 1. Edad y sexo de los pacientes evaluados (n 556)

Grupos etarios	Masculino (n 246)	Femenino (n 320)
Adulto joven (18-39 años) (n 186)	80 (32,52%)	106 (33,12%)
Adulto intermedio (40-59 años) (n 154)	72 (29,26%)	82 (25,62%)
Adulto mayor (>60 años) (n 226)	94 (38,21%)	132 (41,25%)

Se observó que hubo un alto número de pacientes que tenían niveles elevados de glucosa (n=224) así como un alto número de pacientes con niveles elevados de ALT (n=216) (tabla 2).

Tabla 2. Niveles de glucosa basal y alanina aminotransferasa en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (n 566)

		Alanina aminotransferasa	
		<40 U/L (n 350)	≥40 U/L (n 216)
Glucosa basal	<126 mg/dL (n 342)	244 (69,71%)	98 (45,37%)
	≥126 mg/dL (n 224)	106 (30,28%)	118 (54,62%)

En función del objetivo de la investigación, cuyo propósito fue determinar la dirección y fuerza de asociación entre la ALT y glucosa basal en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2, se encontró una correlación baja y positiva entre glucosa basal y ALT en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 (Rho= 0.212) y una correlación moderada y negativa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Rho= -0.434) (tabla 3)

Tabla 3. Correlación de Spearman entre glucosa y ALT en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (n 566)

	Rho	Sig (bilateral)
Con DM2 (n 224)	-0,434*	0,015
Sin DM2 (n 342)	0,212**	0,003

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Dm2: Diabetes mellitus tipo 2

DISCUSIÓN

La frecuencia de niveles elevados de ALT fue mayor en el grupo de pacientes con diabetes que en aquellos sin diabetes lo que coincide con Gonzales PB *et al* ⁽¹²⁾ quien en un estudio sobre la prevalencia de enzimas hepáticas elevadas y su relación con glucosa alterada en ayunas y diabetes no diagnosticada en un servicio de medicina familiar, encontró que una mayor cantidad de pacientes con diabetes y prediabetes tuvieron niveles elevados de ALT. La estrecha relación entre la elevación de transaminasas y diabetes o pre-diabetes se ha explicado en base a los efectos de la hiperinsulinemia sobre la lipogénesis hepática, con el consiguiente aumento de ácidos grasos en hepatocitos, y en el aumento de radicales libres generados por la hiperglucemia crónica, que provocan citotoxicidad por oxidación de componentes celulares ⁽¹³⁾. Por lo cual los resultados de este estudio y sus predecesores sugieren considerar la ALT elevada como un potencial marcador de sospecha para el desarrollo de diabetes. Asimismo, la elevación de la ALT en pacientes sin diabetes se puede atribuir a factores como el estilo de vida sedentario, la alimentación no saludable, el consumo de bebidas alcohólicas, entre otros. Mirmiran P *et al* encontró que la ingesta de grandes cantidades de calorías, así como el sedentarismo y el alto consumo de alcohol, se asociaron a mayores niveles de ALT ⁽¹⁴⁾.

En el grupo de pacientes sin diabetes, la glucosa basal y la ALT se correlacionaron de forma poco significativa. Huang LL *et al*, en un estudio de correlación entre los niveles de enzimas hepáticas con glucosa basal en ayunas en adultos de una ciudad del sur de China, no encontró correlación significativa en pacientes sin diabetes con peso normal o bajo ⁽¹⁵⁾. Este resultado refuerza el concepto de que en ausencia de estados crónicos degenerativos (como en la diabetes mellitus) no existen elevaciones importantes de enzimas marcadores de daño hepático.

En sujetos con diabetes se halló una correlación significativa en sentido inverso, esto implica que el incremento de una variable va a la par del descenso de la otra. Resultados que coinciden con Preuss HG *et al*, quien en un estudio en el que participaron 288 pacientes normoglucémicos y con prediabetes, encontró una correlación fuertemente negativa entre la ALT con el síndrome metabólico, la hiperglucemia y el síndrome de resistencia a la insulina ⁽¹⁶⁾. También coincide parcialmente con lo hallado por investigadores como Deetman PE *et al* cuyo estudio sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular en aquellos con diabetes y con niveles de ALT bajo, encontró que el mayor riesgo de muerte se daba cuando el nivel de esta enzima disminuía ⁽¹⁷⁾. Mahran HN *et al*, en un estudio sobre la influencia de la ALT elevada, la fosfatasa alcalina y la dislipidemia en la diabetes mellitus tipo 2 encontró que la ALT se correlacionaba de forma negativa y poco significativa con la glucosa ⁽¹⁸⁾. Gomez MA *et al*, en un estudio sobre la asociación de ALT con el índice de resistencia a la insulina hepática, encontró una correlación baja y negativa entre la ALT con la insulina y la glucosa ⁽¹⁹⁾. La presencia de una relación inversa aún está en investigación: estudios experimentales han mostrado que la ALT participa en la interconversión de alanina y piruvato por medio de dos subtipos: ALT-1 (forma alanina)

y ALT-2 (forma piruvato). Se ha demostrado que la forma ALT-2 está sobreexpresada en sujetos con diabetes, incrementando la neoglucogénesis, y la supresión experimental de ALT-2 conduce a mejorar en los niveles séricos de glucosa⁽²⁰⁾. Ya que este y otros estudios relacionados no diferenciaron los subtipos de ALT en relación con la hiperglucemia, es posible que el incremento sostenido de glucosa sanguínea provoque una alteración en la síntesis del subtipo ALT-2 en contraste con la ALT-1, lo que podría verse reflejado en una correlación inversa, ya sea por un exceso de utilización de este subtipo de enzima, por el estado inflamatorio crónico con infiltración grasa de los hepatocitos o por otros factores aun no dilucidados.

Las limitaciones del estudio están relacionados con el tamaño de la muestra, la falta de aleatorización (el muestreo fue por conveniencia) y la posibilidad de sesgo de información por parte de los pacientes quienes pudieran no saber o no querer referir alguna enfermedad crónica activa que pudiera alterar los resultados (enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, diabetes mellitus en pacientes que pudieran decir que no la padecen, lupus, etc.) así como factores de confusión difíciles de excluir como los hábitos de vida no saludables, el sedentarismo, el sobrepeso u obesidad, entre otros.

En conclusión, la ALT se correlaciona inversa y significativamente con la glucosa basal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y de forma baja y positiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estos resultados sugieren que la ALT podría ser considerada como parte de los exámenes de seguimiento de la evolución de la enfermedad en este grupo de pacientes, así como un posible marcador pronóstico para personas prediabéticos y con factores de riesgo, pero se requieren nuevos estudios con mayor poder estadístico y muestral para avalar esta afirmación.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses

Contribución de los autores

El autor es responsable por el contenido de esta investigación

Fuentes de financiamiento

Este artículo ha sido financiado por el autor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rowley WR, Bezold C, Arikan Y, Byrne E, Krohe S. Diabetes 2030: Insights from yesterday, today, and future trends. *Popul Health Manag* [Internet]. 2017 [cited 2022 Dec 4];20(1):6–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27124621>. doi: 10.1089/pop.2015.0181
2. Aikaeli F, Njim T, Gissing S, Moyo F, Alam U, Mfinanga SG, et al. Prevalence of microvascular and macrovascular complications of diabetes in newly diagnosed type 2 diabetes in low-and-middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 4]; 2(6): e0000599. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10021817>. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgph.0000599>
3. Adams JA, Uryash A, Lopez JR, Sackner MA. The endothelium as a therapeutic target in diabetes: A narrative review and perspective. *Front Physiol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 4]; 12:638491. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708143>. doi: 10.3389/fphys.2021.638491
4. Oliveira Volpe CM, Villar-Delfino PH, Ferreira Dos Anjos PM, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 4];9(2): 119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371661>. doi: 10.1038/s41419-017-0135-z

5. Sunjida AS, Qazi SA. Effects of hyperthyroidism on serum alanine amino transferase and alkaline phosphatase levels in liver. *J Banglad Soc Physiol* [Internet]. 2021 [citado 27 de junio de 2022];16(1):44–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559278/>
6. Giuffrè M, Fouraki S, Comar M, Masutti F, Crocè LS. The importance of transaminases flare in liver elastography: Characterization of the probability of liver fibrosis overestimation by hepatitis C virus-induced cytolysis. *Microorganisms* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 4]; 8(3):348. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/3/348>. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030348>
7. Cano Paniagua A, Cifuentes Posada L, Amariles Muñoz PJ. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2017 [citado 4 Dic 2022];32(4):337-48. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n4/0120-9957-rcg-32-04-00337.pdf>. doi: <https://doi.org/10.22516/25007440.177>
8. Zhang X, Yang S, Chen J, Su Z. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 4]; 9:802. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353800>. doi: 10.3389/fendo.2018.00802
9. Martino MR, Gutierrez Aguilar M, McCommis KS, Yoshino J, Finck BN. 1860-P: Alanine transaminase 2 is induced in diabetic liver and contributes to gluconeogenesis from amino acids. *Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 4]; 69(Suppl_1):1860-P. Available from: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/69/Supplement_1/1860-P/56940/1860-P-Alanine-Transaminase-2-Is-Induced-in. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-1860-P>
10. Martino MR, Gutiérrez-Aguilar M, Yiew NKH, Lutkewitte AJ, Singer JM, McCommis KS, et al. Silencing alanine transaminase 2 in diabetic liver attenuates hyperglycemia by reducing gluconeogenesis from amino acids. *Cell Rep* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dic 4];39(4):110733. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124722004946>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110733>
11. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 27];43(Suppl 1): S14–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862745/>. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
12. González-Pérez B, Salas-Flores R, Echegollen-Guzmán A, Pizarro-Chávez S, Guillen-Mata GA. Enzimas hepáticas elevadas, glucosa anormal de ayuno y diabetes no diagnosticada en medicina familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2011 [citado 3 Dic 2022];49(3):247–57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=38658>
13. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: How are they interlinked? : Oxidativestress anddiabetesmellitus. *J Cell Biochem*. 2017; 118(11):3577–85. doi: 10.1002/jcb.26097
14. Mirmiran P, Gaeini Z, Bahadoran Z, Azizi F. Elevated serum levels of aminotransferases in relation to unhealthy foods intake: Tehran lipid and glucose study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 27];19(1):100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615498>. doi: 10.1186/s12902-019-0437-5
15. Huang LL, Guo DH, Xu HY, Tang ST, Wang XX, Jin YP, Wang P. Association of liver enzymes levels with fasting plasma glucose levels in Southern China: a cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 27] ;9(10): e025524. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630095>. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025524
16. Preuss HG, Kaats GR, Mrvichin N, Swaroop A, Bagchi D, Clouatre D, Preuss JM. Examining the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(6):457–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2018.1443292>
17. Deetman PE, Alkhalaf A, Landman GWD, Groenier KH, Kootstra-Ros JE, Navis G, et al. Alanine aminotransferase and mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-38). *Eur J Clin Invest*. 2015;45(8):807–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12474>

18. Mahran HN, Saber LM, Alghaithy AA, Elareefy AA. The role of elevated alanine aminotransferase (ALT), FasL and atherogenic dyslipidemia in type II diabetes mellitus. *J Taibah Univ Med Sci* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jun 27];12(1):8–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435207>. doi: 10.1016/j.jtumed.2016.10.002
19. Gómez-Sámano MA, Cuevas-Ramos D, Mehta R, Brau-Figueroa H, Meza-Arana CE, Gullias-Herrero A. Association of alanine aminotransferase levels (ALT) with the Hepatic Insulin Resistance Index (HIRI): A cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 27];12(1):16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22947097>. doi: 10.1186/1472-6823-12-16
20. Okun JG, Rusu PM, Chan AY, Wu Y, Yap YW, Sharkie T, et al. Liver alanine catabolism promotes skeletal muscle atrophy and hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Nat Metab*. 2021; 3(3):394–409. doi: 10.1038/s42255-021-00369-9