



Enzimas hepáticas y resistencia a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2 del Laboratorio BioMedic. Jipijapa, 2023

Liver enzymes and insulin resistance in type 2 diabetic patients from the BioMedic Laboratory. Jipijapa, 2023

Enzimas hepáticas e resistência à insulina em doentes diabéticos tipo 2 do Laboratório BioMedic. Jipijapa, 2023

Joisa María Campozano-Villacreses ^I
campozano-joisa2905@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-9207-9638>

Karina Merchán-Villafuerte ^{II}
Karina.merchan@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-8059-7518>

Correspondencia: campozano-joisa2905@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 27 de octubre de 2024 * **Aceptado:** 11 de noviembre de 2024 * **Publicado:** 30 de diciembre de 2024

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Jipijapa. Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Jipijapa. Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

Estudios recientes han informado la elevación sérica de aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y gamma-glutamilttransferasa como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y otros trastornos cardiometabólicos, que podría, además, exacerbar la resistencia a la insulina. El objetivo fue analizar las enzimas hepáticas y resistencia a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2 del Laboratorio BioMedic. Jipijapa, 2023. Se realizó un estudio de tipo analítico, transversal y retrospectivo. La muestra fue censal a partir del registro de 200 pacientes seleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión, 42% del sexo masculino y 58% del femenino. Las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas evaluadas fueron significativamente altas ($p < 0,001$) con respecto a sus respectivos grupos basales. Se evidenciaron diferencias ($p < 0,0001$) entre los valores del modelo homeostático de resistencia a la insulina HOMA-IR tanto en los hombres ($12,2 \pm 11,7$), como en las mujeres ($9,35 \pm 7,75$) al comparar con valores normales ($1,85 \pm 0,5$ y $1,65 \pm 0,44$, respectivamente). Se demuestra que la disfunción hepática evidenciada por alteraciones en los niveles de las enzimas estudiadas está asociada al riesgo de resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estudiados, lo que supone una carga sanitaria importante y un riesgo cardiometabólico alto que se debe atender y disminuir con la aplicación de estrategias de intervención efectivas.

Palabras clave: Aminotransferasas; diabetes; funcionalismo hepático; índice HOMA-IR.

Abstract

Recent studies have reported elevated serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and gamma-glutamyltransferase as risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus and other cardiometabolic disorders, which could also exacerbate insulin resistance. The objective was to analyze liver enzymes and insulin resistance in type 2 diabetic patients at the BioMedic Laboratory. Jipijapa, 2023. An analytical, cross-sectional and retrospective study was carried out. The sample was censused from the registry of 200 patients selected under inclusion and exclusion criteria, 42% male and 58% female. The serum concentrations of the liver enzymes evaluated were significantly high ($p < 0.001$) compared to their respective baseline groups. Differences ($p < 0.0001$) were found between the values of the homeostatic model of insulin resistance HOMA-IR in both men (12.2 ± 11.7) and women (9.35 ± 7.75) when compared with normal values (1.85 ± 0.5 and

1.65±0.44, respectively). It is demonstrated that liver dysfunction evidenced by alterations in the levels of the enzymes studied is associated with the risk of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus studied, which represents a significant health burden and a high cardiometabolic risk that must be addressed and reduced with the application of effective intervention strategies.

Keywords: Aminotransferases; diabetes; liver functionalism; HOMA-IR index.

Resumo

Estudos recentes reportaram níveis séricos elevados de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gama-glutamilttransferase como fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e outros distúrbios cardiometabólicos, que também poderiam exacerbar a resistência à insulina. O objetivo foi analisar as enzimas hepáticas e a resistência à insulina em doentes diabéticos tipo 2 do Laboratório BioMedic. Jipijapa, 2023. Foi realizado um estudo analítico, transversal e retrospectivo. A amostra foi censitária a partir do registo de 200 doentes seleccionados sob critérios de inclusão e exclusão, sendo 42% do sexo masculino e 58% do sexo feminino. As concentrações séricas das enzimas hepáticas avaliadas foram significativamente elevadas ($p<0,001$) em relação aos seus respectivos grupos basais. Foram evidentes diferenças ($p<0,0001$) entre os valores do modelo homeostático de resistência à insulina HOMA-IR tanto nos homens ($12,2\pm 11,7$) como nas mulheres ($9,35\pm 7,75$) quando comparados com valores normais ($1,85\pm$). Está demonstrado que a disfunção hepática evidenciada por alterações nos níveis das enzimas estudadas está associada ao risco de resistência à insulina nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 estudados o que representa um encargo significativo para a saúde e um elevado risco cardiometabólico que deve ser abordado e reduzir com a aplicação de estratégias de intervenção eficazes.

Palavras-chave: Aminotransferases; diabetes; funcionalismo hepático; Índice HOMA-IR.

Introducción

El hígado ha sido implicado en la patogénesis de la diabetes tipo 2 (DM2). Desempeña un papel importante en el mantenimiento de niveles normales de glucosa y se ha sugerido que la disfunción hepática resultante del síndrome de resistencia a la insulina conduce a la DM2. Los estudios observacionales han informado repetidamente que la disfunción hepática y la DM2 están asociadas (1). Dado que el hígado desempeña un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de la

glucosa, se plantea la hipótesis de que la disfunción hepática podría aumentar el riesgo de DM2 al exacerbar la resistencia a la insulina (RI), lo que lleva a una sobreestimulación de la gluconeogénesis hepática (2).

Alternativamente, se sugiere que la RI y la DM2 podrían alterar la función hepática, posiblemente a través de un efecto de inflamación crónica y cambios inmunológicos, así como mediante la regulación positiva directa de la lipogénesis hepática. Actualmente se desconoce si la disfunción hepática contribuye o es consecuencia del desarrollo de DM2 o si existe una relación bidireccional genuina, donde la RI facilita la acumulación de grasa en el hígado, lo que a su vez conduce a la RI hepática y al aumento de la glucosa en ayunas. Como la mayor parte de la evidencia hasta la fecha proviene de estudios observacionales, es posible que la asociación entre la disfunción hepática y el desarrollo de DM2 refleje causas comunes subyacentes, como la obesidad o las características del estilo de vida (3).

La RI, está estrechamente asociada con el desarrollo y la patogénesis de la dishomeostasis metabólica, incluida la glucosa en ayunas alterada (GAA) y la DM2. La prevalencia de diabetes y prediabetes aumentó significativamente al 36,5% en 2017-2020, lo que supuso una enorme carga para la salud pública y las economías a escala mundial (4). En el 2022, se estima que 828 millones de adultos tenían DM2, un aumento de 630 millones (554-713) con respecto a 1990. De 1990 a 2022, la prevalencia estandarizada por edad de la diabetes aumentó en 131 países para las mujeres y en 155 países para los hombres con una probabilidad posterior de más de 0,80. Los mayores aumentos se produjeron en los países de ingresos bajos y medios del sudeste asiático, el sur de Asia, Oriente Medio, el norte de África, América Latina y el Caribe (5).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), registró en Ecuador una prevalencia de diabetes para el año 2018, en la población de 10 a 59 años fue de 1,7%. Esa proporción va subiendo a partir de los 30 años y a los 50, uno de cada diez ecuatorianos tiene diabetes, además entre ellos, cerca del 90% presentan RI y es la segunda causa de muerte después de las enfermedades isquémicas del corazón (6). Asimismo, en un estudio sobre DM, factores de riesgo y medidas preventivas el 80,13% de los jóvenes encuestados mencionó que presentan antecedentes familiares con diabetes y entre los factores de riesgo para la DM2, la RI, el SMet, el sobrepeso y la obesidad son los más importantes (7).

Las enzimas hepáticas como Aspartato aminotransferasa (AST), la Alanino aminotransferasa (ALT) y Gamma-glutamilttransferasa (GGT) se consideran marcadores propios de la función

hepática. Recientemente, se ha informado que un nivel elevado de GGT en suero es un factor de riesgo importante en el desarrollo de alteración de la glucosa en ayunas (GAA), DM2, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico (SMet) (8). La GGT y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se asocian con RI, dislipidemia y estrés oxidativo (9). También se ha descrito que AST y ALT están asociados con SMet y DM2 (10).

Estos resultados concuerdan con estudios previos que investigaron el papel de la GGT y las transaminasas en la prediabetes, demostrando que los niveles séricos de ALT se asociaron con el desarrollo futuro de diabetes en la población japonesa general y que en adultos jóvenes se sugiere una posible utilidad clínica de incluir ALT y GGT como biomarcadores en las formulaciones de evaluación del riesgo de diabetes (11).

Estas investigaciones evidencian un efecto aditivo sobre el valor predictivo de los marcadores hepáticos en la prediabetes y dado que esta es un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes manifiesta, están indicados más estudios sobre el papel del hígado en el desarrollo y la progresión de la DM. De allí el planteamiento de la presente propuesta de investigación donde se analizaron los niveles de las enzimas hepáticas y la resistencia a la insulina en adultos con diabetes tipo 2 atendidos en el Laboratorio BioMedic en la ciudad de Jipijapa en la Provincia de Manabí-Ecuador en el año 2023.

Situación problemática

Estudios previos han demostrado que cuando se probaron AST, ALT y GGT, solo GGT permaneció asociada con DM2 (12). Sin embargo, una investigación reciente informó que tanto la elevación de ALT como de GGT se asociaron con un mayor riesgo de DM2, y que la GGT podría ser un factor predisponente más fuerte que la ALT (13). Otro estudio evidenció que la ALT y GGT mostraron una correlación positiva con la alteración de la GAA, mientras que AST/ALT mostraron una correlación negativa. Esto evidencia que individuos con niveles más altos de ALT o GGT o más bajos de AST/ALT tienen un mayor riesgo de prediabetes. Al considerar combinaciones de dos o más marcadores hepáticos, se obtuvieron resultados similares a los encontrados en individuos con DM2 (14).

En el contexto clínico, los niveles de AST, ALT y GGT se utilizan para indicar inflamación hepática, y AST/ALT puede distinguir una etiología alcohólica en el hígado graso (15), pero además de estos usos clínicos convencionales, hallazgos recientes enfatizan que ALT y GGT y

AST/ALT pueden ser biomarcadores de DM2 (16). No se han dilucidado los mecanismos biológicos que explican las relaciones entre los marcadores hepáticos y el metabolismo de la glucosa, pero existen algunos candidatos potenciales. Una es que el aumento de ALT sérica, GGT y la disminución de los niveles de AST/ALT reflejan esteatosis hepática u obesidad visceral (17). La acumulación excesiva de grasa en el hígado, conocida como Hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), causa RI y se considera una característica del SMet. Además, también se ha informado que GGT y ALT se correlacionan con la RI, lo que puede haber contribuido al aumento de la DM2 o el riesgo de alteración de la glucosa en ayunas (18). El estado hiperglucémico a largo plazo podría aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas potencialmente mortales, como enfermedades cardiovasculares y renales diabéticas (19).

Por lo tanto, identificar los factores de riesgo de la DM2 es importante para la intervención temprana y el retraso de la aparición de la enfermedad, dado que la diabetes es una enfermedad metabólica crónica común caracterizada por hiperglucemia sostenida con una prevalencia creciente en todo el mundo. Para 2045, se estima que 783 millones de adultos en todo el mundo vivirán con diabetes, y la DM2 representa >90% (20).

Asimismo, la creciente prevalencia del SMet, asociadas con la obesidad incluida la NAFLD, es un problema de salud global identificado desde la infancia hasta la edad adulta. Sin embargo, el diagnóstico del SMet, basado en parámetros clínicos definidos no incluye la evaluación de las enzimas de la función hepática. No obstante, hasta en niños, la actividad de aminotransferasas moderadamente elevada se asoció con alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa (21). Los estudios que han investigado la asociación entre las enzimas hepáticas y el riesgo de DM2 han mostrado resultados controvertidos. Varios revelaron que ALT, AST y GGT aumentan el riesgo de DM2, mientras que varios estudios mostraron que solo ALT y GGT son factores de riesgo para DM2 (22).

A pesar de esta evidencia, no se comprende completamente qué enzimas hepáticas son mejores indicadores para el desarrollo de la DM2, si las asociaciones son consistentes en estados de prediabetes como la GAA, y si los marcadores hepáticos tienen efecto predictivo para DM2 (23). Es necesaria la identificación temprana de pacientes con prediabetes o con riesgo a padecer RI, SMet, DM2 u otro trastorno cardiometabólico o cardiovascular. En las últimas tres décadas, la prevalencia de la DM2 ha aumentado dramáticamente. Alrededor de 422 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes, la mayoría vive en países de ingresos bajos y medianos, y 1,5

millones de muertes se atribuyen directamente a la diabetes cada año. Tanto el número de casos como la prevalencia de la diabetes han aumentado constantemente durante las últimas décadas (24). A pesar de los avances en salud, la incidencia de la enfermedad cardiometabólicas ha aumentado en el mundo. En general, la diabetes y sus complicaciones son una causa importante de mayor morbilidad y mortalidad y generan una pesada carga económica (25). Por lo tanto, la identificación temprana de los factores predisponentes a la aparición de la diabetes es importante para prevenirla y evitar complicaciones graves una vez instaurada la enfermedad. Recientemente, varios estudios han informado la elevación de la ALT y la GGT séricas como factores de riesgo para el desarrollo de DM2 (26). Estas enzimas, ALT y GGT se consideran marcadores sustitutos de la función hepática. Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios prospectivos indicaron asociaciones moderadas entre los niveles de ALT y el riesgo de desarrollar diabetes (27).

Sin embargo, los niveles más altos de GGT y ALT en suero son factores de riesgo independientes y aditivos para la prevalencia de DM2 y GAA en ambos sexos. Aunque se necesitan más estudios poblacionales e investigaciones sobre la fisiopatología subyacente, estos marcadores hepáticos pueden ser útiles adicionalmente para identificar individuos con mayor riesgo de DM2 y GAA (28). Asimismo, la prevalencia del SMet está aumentando a nivel mundial y se ha convertido en un problema de salud pública mundial y nacional que no puede ignorarse como un predictor independiente de eventos cardiovasculares, cáncer y mortalidad por todas las causas y enzimas como la GGT se asocian con resistencia a la insulina, dislipidemia y estrés oxidativo (9).

La evidencia acumulada ha revelado que la relación AST/ALT es un nuevo biomarcador prometedor para la resistencia a la insulina (RI) y las enfermedades metabólicas. Sin embargo, aún faltan investigaciones sobre la asociación entre la relación AST/ALT y la incidencia de diabetes que progresa desde la prediabetes (10).

Los niveles elevados de ALT y GGT séricas asociados significativamente con un mayor riesgo de diabetes sugieren la necesidad de evaluar estrategias de prevención de alto riesgo basadas en los niveles séricos de marcadores hepáticos que podrían proporcionar una mayor protección contra la carga emergente de la alteración de la glucosa en ayunas, la RI, SMet y la diabetes, entre otras patologías cardiometabólicas. Además, no se encontraron estudios similares en poblaciones ecuatorianas, por lo cual es evidente que el presente estudio, es de interés científico, también aporta al cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (29) y al Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025 del Ecuador (30).

Estas patologías siguen siendo un desafío de salud importante y se debe considerar la ayuda diagnóstica y preventiva de los marcadores hepáticos de rutina que faciliten el diagnóstico oportuno y previo a la instauración de la DM2 y una vez instaurada a su progresión. Por lo tanto, este estudio retrospectivo plantea como objetivo analizar y comparar las concentraciones de AST, ALT y GGT y la RI medida con el modelo para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment" u HOMA-IR) en una muestra de adultos con diagnóstico de DM2 atendidos durante el año 2023 en un laboratorio privado de la ciudad de Jipijapa y determinar si AST, ALT y GGT tienen un efecto sobre la frecuencia de DM2 y la resistencia a la insulina en ese grupo.

Antecedentes

Li y col. (28) en el año 2019 publicaron el estudio de cohorte desarrollado en China sobre los niveles séricos de ALT como predictores del riesgo de DM2 entre una población de mediana edad y ancianos. El objetivo fue determinar si los niveles séricos elevados de ALT y AST se asocian con un mayor riesgo incidente de DM2. Se incluyeron un total de 17.173 participantes libres de DM2 al inicio del estudio y 1.159 participantes desarrollaron diabetes después de 4,51 (0,61) años de seguimiento. En comparación con el cuartil más bajo de niveles de ALT y AST, el cuartil más alto tuvo un riesgo significativamente mayor de desarrollar DM2. Se concluye que, aunque los niveles elevados de ALT o AST aumentaron el riesgo de DM2, y la adición de los niveles de ALT a los factores de riesgo tradicionales no mejoró la capacidad predictiva para la DM2.

Choi y col. (27) en el año 2020 publicaron el estudio longitudinal realizado en Corea sobre el efecto combinado de la ALT sérica y la GGT sobre la incidencia de DM. El objetivo fue investigar el efecto combinado de ALT y GGT sobre el desarrollo de diabetes. Se incluyeron 9.405 personas. Desde el examen de salud inicial hasta el examen de seguimiento, se analizó el desarrollo de diabetes, según los cambios en los niveles de ALT y GGT. Se analizaron los cuartiles de juntos para determinar efecto sinérgico del cuarto cuartil de ALT y GGT sobre el desarrollo de diabetes, el cual aumentó gradualmente con incremento de ALT y GGT. Concluyen que los niveles séricos de ALT y GGT están asociados con la diabetes y una combinación de sus niveles puede tener una sinergia para predecir el desarrollo de diabetes.

Lan y col. (20) en el año 2022 publicaron el estudio de cohorte realizado en China sobre la asociación entre las aminotransferasas séricas y el riesgo de enfermedad cardiometabólica de nueva aparición en una población sana. El objetivo fue investigar la asociación entre AST, ALT y la

enfermedad metabólica incidente. Se incluyeron 5.000 residentes sanos. Se recogieron variables biológicas, bioquímicas y de estilo de vida en una población de estudio final de 3.123 (63%) después del seguimiento. El resultado del estudio incluyó DM2 y SMet. La AST y la ALT basales se asociaron con incidencia de DM2. Concluyen que la AST y la ALT séricas están asociadas con la DM2 de nueva aparición, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, en una cohorte de personas mayores chinas.

Gong y col. (9) publicaron en el año 2023 el estudio transversal realizado en China sobre la relación GGT/C-HDL como marcador más potente que el índice TyG para predecir el SMet en pacientes con DM2. Este estudio fue diseñado para explorar la relación y el rendimiento predictivo entre la proporción de la GGT y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (GGT/HDL-C) y el HOMA-IR en el SMet. El SMet se diagnosticó a partir de datos bioquímicos y antropométricos en sujetos con DM2. 769 (70,6%) pacientes con DM2 se definieron como SMet. El análisis de regresión logística multivariante de la relación GGT/HDL-C fue un factor de riesgo independiente para el SMet. Concluyen que esta relación puede ser un predictor importante y su poder predictivo es más fuerte que el del índice TyG y el HOMA-IR.

Wang y col. (10) publicaron en el año 2023 el estudio de cohorte retrospectivo realizado en China sobre la asociación entre la proporción de AST y ALT y el riesgo de diabetes en la población prediabética. El objetivo fue evaluar la relación entre AST/ALT inicial y los riesgos de DM2 en pacientes con prediabetes. Se incluyeron 82.683 participantes, estratificados según el rango intercuartílico de la relación AST/ALT (grupos Q1 a Q4). La edad media de los participantes seleccionados fue de $49,9 \pm 14,0$ años, siendo el 66,8% de ellos hombres. Durante el período de seguimiento, 11,3% desarrollaron diabetes que progresó desde prediabetes. Concluyen que una relación AST/ALT más alta se asocia con un menor riesgo de progresar a diabetes. El monitoreo regular de AST/ALT puede ayudar a prevenir o retardar la progresión de la prediabetes.

Folli y col. (12) en el año 2023 publicaron la investigación desarrollada en Italia sobre los niveles de ALT y el índice triglicérido-glucosa como factores de riesgo para DM2 en pacientes obesos. El objetivo fue evaluar el papel de la ALT elevada en el desarrollo de DM2 en sujetos obesos no diabéticos. Un total de 1.005 sujetos (296 hombres y 709 mujeres), edad $45,7 \pm 13,12$ años e índice de masa corporal (IMC) $39,5 \pm 4,86$ kg/m² fueron seguidos durante un período medio de $14,3 \pm 4,44$ años. Evaluaron variables metabólicas, incluido el índice TyG y la presencia de SMet. La DM2 se desarrolló en 136 sujetos y la diferencia fue significativa entre el primer y el cuarto cuartil de ALT

($p=0,048$). Concluyen que estos datos sugieren una asociación entre los niveles elevados de ALT y el riesgo de DM2 incidente en la obesidad.

Morinaga y col. (19) desarrollaron el estudio publicado en el año 2023 en Japón sobre la asociación entre los niveles séricos de ALT y la incidencia de diabetes de nueva aparición. El objetivo fue aclarar la relación entre los niveles séricos de ALT y la incidencia de diabetes de nueva aparición. Estudio de cohorte retrospectivo de 5.330 individuos (≥ 30 años) sin diabetes al inicio del estudio. Los niveles séricos de ALT se determinaron mediante un método enzimático y se clasificaron en grupos de cuartiles específicos de género. El resultado del estudio fue la incidencia de diabetes después de un período de seguimiento promedio de 5,0 años, en 279 personas (5,33%). Concluyen que los niveles de ALT se asociaron con el desarrollo de diabetes en la población japonesa.

Raya-Cano y col. (31) en la revisión sistemática y metanálisis publicada en el año 2023 sobre SMet y transaminasas, plantearon el objetivo de proporcionar la mejor evidencia sobre la asociación entre las enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT) y el SMet mediante la determinación del tamaño del efecto de estos biomarcadores. Se realizó una revisión de estudios indexados en las bases de datos PubMed y Scopus. La calidad del estudio se evaluó mediante STROBE. Se incluyeron 17 estudios que comparaban resultados entre 76.686 individuos con SMet (SMet+) y 201.855 sin SMet (SMet-). La concentración de ALT, AST y GGT en los individuos con SMet+ fue significativamente mayor que en el grupo control. Se concluye que la evaluación de la relación de las enzimas hepáticas podría conducir a un diagnóstico precoz.

Kwak, Seo y Lee (32) publicaron en el año 2024, el estudio prospectivo desarrollado en Corea sobre nivel sérico de GGT y riesgo de incidencia de SMet en adultos que viven en comunidades: hallazgos longitudinales durante 12 años. Un total de 3.130 hombres y 2.830 mujeres, de 40 a 69 años sin SMet, fueron divididos según cuartiles específicos de sexo de los niveles séricos iniciales de GGT y se les realizó un seguimiento bienal. Entre 5.960 participantes, 1.215 hombres (38,8%) y 1.263 mujeres (44,6%) desarrollaron SMet durante el seguimiento. Concluyen que los niveles altos de GGT estaban asociados con un mayor riesgo de SMet tanto en hombres como en mujeres y las asociaciones positivas fueron más fuertes en los hombres.

Khalili y col. (33) en el estudio de cohorte publicado en el año 2023 realizado en Irán sobre enzimas hepáticas séricas y SMet, evaluaron la relación entre el SMet, ALT, AST, GGT y la fosfatasa alcalina (ALP) en una cohorte de Rafsanjan (RCS). Utilizaron datos obtenidos del RCS. En esta investigación transversal, se incluyeron 9.895 participantes de la fase inicial de RCS que

completaron el cuestionario médico. La prevalencia de SMet fue del 34,42%. Las concentraciones medias de AST, ALT, ALP y GGT se elevaron al aumentar los componentes del SMet. El SMet se asoció con niveles elevados de enzimas hepáticas incluso dentro del rango normal. En conclusión, estos resultados indicaron el potencial de las enzimas hepáticas elevadas como biomarcadores de la posible presencia de SMet.

Baeradeh y col. (32) publicaron en el año 2023, el estudio de cohorte prospectivo poblacional realizado en Irán sobre la relación entre las enzimas hepáticas y la incidencia de hipertensión. El objetivo fue explorar la relación entre las enzimas hepáticas y la hipertensión. Incluyeron 7.710 participantes entre 40 y 70 años. La asociación entre las enzimas hepáticas y la hipertensión se modeló y predijo mediante la regresión logística de Firth. Los resultados mostraron que los niveles más altos de ALT, GGT y fosfatasa alcalina (ALP) se asociaron con un mayor riesgo de hipertensión. En conclusión, el estudio demostró una asociación significativa entre niveles elevados de ALT, GGT y ALP y un mayor riesgo de hipertensión, independientemente de otros factores de riesgo.

Alshuweishi y col. (35) en el año 2023 publicaron el estudio retrospectivo desarrollado en Arabia Saudita sobre puntuaciones de AST y ALT APRI y disglucemia. El índice de relación AST-plaquetas (puntuación AST APRI) y el índice de relación ALT-plaquetas (puntuación ALT APRI) son parámetros cuya asociación con los niveles de GAA sigue estando poco estudiada. Se analizaron los datos de laboratorio de 14.177 individuos. Las puntuaciones de AST y ALT APRI mostraron aumentos progresivos con GAA y la media fue significativamente mayor en sujetos con AST altos. Sin embargo, la puntuación AST APRI, pero no la puntuación ALT APRI se vio afectada por la edad y el sexo. Se concluye que las puntuaciones AST y ALT APRI son marcadores novedosos y pueden servir como apoyo en el diagnóstico de condiciones hiperglucémicas.

Bi y col. (13) publicaron en el año 2024 el estudio transversal desarrollado en China sobre la evidencia clínica de la relación entre la ALT y la enfermedad renal diabética (ERD). El objetivo fue investigar la relación entre ALT y ERD utilizando datos clínicos. Se estudiaron 668 personas que incluían pacientes sin DM (n = 281), con DM sin nefropatía diabética (ND) (n = 160) y DM con ND (n = 227). Los cambios en la actividad de ALT entre los grupos sin DM, DM sin ERD y ERD mostraron un patrón similar. La ALT aumentó con el inicio de la DM, mientras que disminuyó cuando la DM progresó a ERD. Concluyen que el riesgo de ERD aumentó con una actividad de

ALT tanto más baja como más alta. Para confirmar la causalidad de la relación no lineal, se requieren estudios prospectivos más amplios o análisis de aleatorización mendeliano.

Kong y col. (36) en el año 2023 publicaron el estudio transversal realizado en China sobre prevalencia de NAFLD y los factores de riesgo relacionados entre adultos sanos. El objetivo fue investigar la prevalencia de NAFLD y los factores de riesgo relacionados. Se inscribieron 110.626 participantes, que se les realizó un examen físico, mediciones de laboratorio y ecografía abdominal. La prevalencia de NAFLD fue del 28,5% (en hombres 38,1% significativamente mayor que en mujeres, 13,6%). Aproximadamente el 79,1% de las personas con obesidad y el 52,1% con obesidad central tenían NAFLD. La alteración de GAA, TG, LDL-C, HDL-C, hiperuricemia (HUA), ALT y colelitiasis se asociaron de forma independiente con la presencia de NAFLD. Se concluye que la prevalencia de NAFLD entre adultos sanos en China fue alta.

Takamura y col. (37) en el año 2024 publicaron el estudio realizado en Japón sobre las reducciones de las enzimas hepáticas asociadas con los efectos antihiperoglucémicos y antiobesidad de la tofogliflozina en personas con DM2: análisis post hoc. Analizaron datos de 1.046 personas con DM2 que se les administró tofogliflozina o placebo durante 24 semanas. Los niveles de GGT y de GAA disminuyeron rápida y significativamente con tofogliflozina en la semana 4. El peso corporal (PC) y ALT disminuyeron hasta la semana 24, asociadas a reducciones en GAA y PC, mientras que las reducciones de ALT solo se asociaron con reducciones en PC. En conclusión, las reducciones de GGT y ALT se asociaron con los efectos antihiperoglucémicos y antiobesidad de la tofogliflozina, en personas con DM2. Por lo tanto, GGT y ALT pueden ser marcadores sustitutos de hiperglucemia y obesidad en la diabetes.

Fundamentos teóricos

Marcadores hepáticos

El hígado ha sido implicado en la patogénesis de la DM2. Desempeña un papel importante en el mantenimiento de niveles normales de glucosa y se ha sugerido que la disfunción hepática resultante del síndrome de RI conduce a la DM2. Las enzimas hepáticas como Aspartato aminotransferasa (AST), Alanino aminotransferasa (ALT) y Gamma-glutamilttransferasa (GGT) se consideran marcadores serológicos de la función hepática (1,8).

Las aminotransferasas o transaminasas son enzimas intracelulares que se encuentran en varios tejidos en diferentes proporciones y normalmente se encuentran en el plasma en niveles bajos. La AST se encuentra, en orden decreciente de concentración, en el hígado, el corazón, el músculo esquelético, los riñones, el cerebro, el páncreas, los pulmones, los leucocitos y los eritrocitos, y su vida media en circulación es de aproximadamente 17 a 18 h. La ALT se encuentra en bajas concentraciones en otros tejidos más allá del hígado, lo que hace que esta enzima sea más específica de la lesión hepática. Su vida media es más larga que la de la AST (45 - 47 h) (1, 10).

En entornos clínicos, su elevación se produce debido a la fuga de enzimas después del daño celular o al cambio en la permeabilidad de la membrana celular en esos tejidos. Por lo tanto, la etiología puede ser amplia, desde hepática y extrahepática hasta enfermedad hepática transitoria o crónica. Además, el grado de elevación de AST y ALT no siempre se correlaciona con el grado de daño hepatocelular (38).

En la práctica común, los rangos de referencia se definen como el valor medio dentro de ± 2 desviaciones estándar obtenido en individuos sanos. Por definición, se debe considerar la hipertransaminasemia como una elevación de las enzimas hepáticas superior a 1,5 a 2 veces el límite superior o superior al percentil 97, lo cual es una definición difícil de aplicar en la población, especialmente en niños, principalmente debido a la alta variabilidad de ALT y AST con la edad, sexo, peso, hora del día y nivel de ejercicio. Las enzimas hepáticas elevadas suelen ser un escenario desafiante en la atención clínica. Aunque en ciertos casos es un fenómeno fisiológico normal, también puede reflejar una enfermedad hepática. El diagnóstico diferencial es amplio; sin embargo, no se pretende que los proveedores de atención primaria realicen evaluaciones y estudios exhaustivos (20).

Se cree que los proveedores de atención primaria deben ser conscientes de los principales procesos patológicos que afectan a cada grupo de edad, ya que tienen un papel fundamental en la derivación de estos pacientes para una mayor evaluación y tratamiento. Por el contrario, pasar por alto la derivación de elevaciones leves o moderadas de las enzimas hepáticas podría significar pasar por alto una afección progresiva, pero tratable (39).

La fosfatasa alcalina (ALP) es una enzima cuya función es el transporte de metabolitos a través de la membrana celular. En condiciones fisiológicas, es predominantemente de origen hepático y óseo. La elevación de los niveles de ALP puede estar presente en varios procesos hepáticos y no hepáticos. En las enfermedades hepatobiliares, la elevación de la ALP resulta de un aumento de la

síntesis *de novo* en el hígado seguida de su liberación a la circulación. Los ácidos biliares retenidos parecen desempeñar un papel central en este proceso (18).

La GGT se localiza en la membrana de células con alta actividad secretora o absorbiva, siendo más abundante en el hígado, riñón, páncreas, intestino y próstata, pero no en el hueso. Su actividad puede ser útil para determinar si una elevación de la ALP es de origen hepático u óseo. Los niveles altos de ALP junto con GGT elevada apuntan a trastornos colestásicos con lesión hepatobiliar (por ejemplo, colangitis esclerosante primaria) (19).

Para un rango de referencia de las enzimas hepáticas, Zhu y col. (40) establecieron percentiles de ALT estratificados por sexo y edad en una población china sana compuesta por 6.322 pacientes. Las diferencias de edad y sexo estuvieron presentes en todos los analitos excepto en la proteína total sérica. Los niveles de albúmina sérica, proteína total, GGT, bilirrubina total y bilirrubina no conjugada aumentaron con la edad, mientras que la AST sérica fue lo contrario. El nivel sérico de ALT alcanzó un mínimo a la edad de 5 años y luego de manera constante en los hombres, pero disminuyó lentamente en las mujeres. El nivel de ALP sérica disminuyó rápidamente después de alcanzar un máximo a los 9 años en las mujeres y a los 12 años en los hombres. Se reconocen gran variabilidad en la AST y GGT específicas de sexo y fluctuaciones dependientes de la edad.

Índice HOMA-IR y resistencia a la insulina

La RI es un proceso complejo, que se caracteriza por una respuesta disminuida a las acciones biológicas de la insulina en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático), lo cual genera una elevación de la insulina, por las células beta del páncreas, para mantener la glucemia en niveles normales. Un grupo de enfermedades, como intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, DM2 propiamente y SMet, entre otras, se presentan con RI, con diferentes grados de variabilidad en los niveles de insulinemia. La variación de los niveles de glucemia plasmática en ayunas se ha relacionado en pacientes adultos con el riesgo futuro de DM2 y de patología cardiovascular y metabólicas (9).

El acrónimo correspondiente al índice HOMA-IR, representa las siglas en inglés del modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment"). El índice HOMA-IR es un procedimiento simple, poco invasivo, y que permite mediante una fórmula validada y bien establecida, precisar un valor numérico expresivo de RI (5).

La glucemia se encuentra muy regulada en periodos de ayuno y en cualquier ingesta alimentaria. Uno de los principales reguladores del homeostasis de la glucosa en ayunas, es la enzima glucoquinasa (GK), que se expresa preferentemente en páncreas e hígado y cataliza la primera reacción del glucólisis. El polimorfismo del promotor de la GK, GK-30G/A (rs1799884), se ha encontrado asociado a un incremento de la glucemia plasmática en ayunas y a una reducción de la función de la célula beta del páncreas. Pero, es menos conocida, su contribución a la DM2 (13).

Los defectos genéticos explican el 54,8% de la variabilidad de los niveles de glucosa en la población, identificándose varios polimorfismos de un único nucleótido que influyen en éstos: rs780094 y rs1260326 en la proteína reguladora de la GK (GKR); rs1799884 en la GK; rs560887 en la subunidad catalítica 2 de la glucosa 6 fosfatasa (G6PC2-ABCB11) y rs387153 y rs10830963 en el receptor 1B de la melatonina (MTNR1B). En las células betapancreáticas, la GK controla la secreción y biosíntesis de insulina, regulando a nivel del hígado, la síntesis de glucógeno y la gluconeogénesis (41).

La hiperglucemia en ayunas (glucemia basal) se ubica en un rango entre 110 y 125 mg/dl, considerándose el inicio de un trastorno metabólico común que deriva frecuentemente a DM. Es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados. Está presente en el 40% de los pacientes críticamente enfermos y en un 80% de los pacientes después de cirugía cardíaca. Una gran cantidad de pacientes presentan hiperglucemia sin historial de diabetes. El riesgo de complicaciones se relaciona con la severidad de la hiperglucemia, con más riesgo en pacientes sin antecedentes de diabetes en comparación con aquellos con diabetes conocida (42).

Enzimas hepáticas y resistencia a la insulina

Los estudios clínicos y fisiopatológicos han demostrado que la DM2 es una afección causada principalmente por una acumulación excesiva, aunque reversible, de grasa en el hígado y el páncreas. Dentro del hígado, el exceso de grasa empeora la respuesta hepática a la insulina, lo que lleva a una mayor producción de glucosa. Dentro del páncreas, la célula β parece entrar en modo de supervivencia y deja de funcionar debido al estrés metabólico inducido por la grasa. La eliminación del exceso de grasa de estos órganos mediante una pérdida sustancial de peso puede normalizar la capacidad de respuesta de la insulina hepática y, en los primeros años posteriores al diagnóstico, se asocia con la recuperación de la secreción aguda de insulina por parte de las células β en muchos individuos, posiblemente por re-diferenciación (3).

En conjunto, estos cambios pueden normalizar los niveles de glucosa en sangre. Es importante destacar que el ensayo clínico de remisión de la diabetes (DiRECT) basado en atención primaria mostró que el 46% de las personas con diabetes tipo 2 podían lograr la remisión a los 12 meses, y el 36% a los 24 meses, mediada por la pérdida de peso. Este cambio importante en nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad permite reevaluar los consejos para las personas con DM2 (43).

La ALT y la AST son enzimas hepáticas que se utilizan comúnmente para análisis de sangre de la función hepática. La elevación de los niveles de ALT y AST es un indicador de daño hepático. Asimismo, estudios recientes han demostrado que los niveles elevados de aminotransferasas séricas están asociados con afecciones médicas como demencia, accidente cerebrovascular, adenoma colorrectal, fragilidad, discapacidad, sarcopenia, SMet y lesión hepática. El SMet es una combinación de factores de riesgo como niveles altos de glucosa en sangre, obesidad, hipertensión y dislipidemia, que son importantes predictores de enfermedades cardiovasculares y diabetes (10). Estos estudios han demostrado la asociación de SMet con niveles elevados de ALT y AST asociados significativamente con el riesgo de incidente de SMet en un estudio de cohorte prospectivo entre sujetos de 40 a 69 años (12). Los adultos con SMet tienen una prevalencia significativamente mayor de elevaciones inexplicables en el nivel de ALT según la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE. UU. (NHANES) (43). Las enzimas hepáticas elevadas dentro del rango normal también se asociaron con condiciones metabólicas entre adultos de 45 a 75 años en Alemania (44) y las concentraciones medias de ALT aumentaron significativamente al aumentar el número de anomalías metabólicas dentro del rango normal de enzimas hepáticas en adultos chinos (45).

Las enzimas hepáticas elevadas se han considerado como un marcador de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que es la acumulación de grasa en el hígado. Se ha informado de un patrón de prevalencia similar entre NAFLD y SMet y ambos se asociaron con dislipidemia, obesidad central y resistencia a la insulina. Por lo tanto, el NAFLD se ha considerado como un posible componente dentro del SMet. En Corea, las enzimas hepáticas elevadas se asociaron con la SMet. ALT y la relación AST/ALT se asociaron con la agrupación de componentes del SMet en adolescentes. Los niveles séricos de ALT se correlacionaron con el componente de SMet en mujeres posmenopáusicas coreanas (46).

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó una investigación con un diseño observacional, de tipo analítico, transversal y retrospectivo. Los estudios observacionales describen un fenómeno dentro de una población de estudio y permiten conocer su distribución en la misma. En este tipo de estudios, no existe ninguna intervención por parte del investigador, el cual se limita a medir el fenómeno y describirlo tal y como se encuentra presente en la población de estudio. Transversal cuando el investigador se limita a medir la presencia, características o distribución de un fenómeno en una población en un momento de corte en el tiempo, analítico porque se pretende estudiar una asociación causal y retrospectivo por tratarse de recopilar datos de eventos sucedidos en el pasado (47).

Población y muestra

Por la naturaleza retrospectiva del estudio, la muestra fue censal a partir de todos los pacientes adultos atendidos en el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2023, atendidos en el Laboratorio privado BioMedic, ubicado en la Ciudad de Jipijapa, Cantón Jipijapa en la provincia de Manabí, Ecuador. El universo muestral constó de 200 pacientes que cumplieron con los criterios de selección del estudio.

Se aplicaron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

Fueron seleccionados sin distinción de sexo, etnia o procedencia, pacientes adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con sus registros completos que las pruebas de las enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) y glucemia e insulina basal.

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes cuyos registros estuvieron incompletos, embarazadas, aquellos con condiciones declaradas de hipotiroidismo, sobrepeso, hepatitis, inmunosupresión o bajo tratamiento con fármacos inmunosupresores u oncológicos.

Consideraciones éticas

Previo al inicio del proyecto se gestionó la debida autorización ante las autoridades de la Dirección del Laboratorio privado BioMedic y la Universidad Estatal del Sur de Manabí, asegurando de esta manera cumplir con lo señalado en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (48).

Asimismo, para cumplir con las normativas éticas nacionales e internacionales estipuladas para la investigación en seres humanos (49), el proyecto se sometió a la consideración ante un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) debidamente conformado y autorizado para tales funciones, cuya aprobación consta en el acta de fecha 31 de agosto de 2024, codificada bajo el N° 1723860057. Igualmente, antes del inicio de la ejecución se socializó la importancia junto a la problematización y justificación del proyecto, dando a conocer los objetivos establecidos ante las instituciones participantes.

Cada paciente del estudio fue sometido, en su momento, a la recolección de muestras de sangre sin anticoagulante, para la obtención posterior del suero, siguiendo el procedimiento de rutina.

Instrumento de recolección de datos

Para cumplir con el objetivo de registrar las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas Aspartato aminotransferasa (AST), Alanino aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamilttransferasa (GGT) de los pacientes seleccionados, se realizó una base anonimizada de datos, codificada con una numeración arábica seguida del año de la recolección de la muestra y de las iniciales del nombre y apellido del titular de la muestra (1-2023-JC), a fin de asegurar el uso de datos anónimos o sin información personal o que permita la identificación del paciente. En dicha base de dato se incluyeron también datos demográficos como la edad y sexo, adicionales a los resultados obtenidos de los parámetros necesarios para el estudio (Concentraciones séricas de ALT, AST y GGT y glucemia e insulina basal).

Para cumplir el objetivo de calcular el índice HOMA-IR en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un laboratorio privado de la ciudad de Jipijapa durante el periodo de estudio, de los registros se recolectaron los resultados de las concentraciones de glucosa e insulina y se calculó el índice según la siguiente fórmula: Glucosa en ayuno (en mg/dl) multiplicado por la insulina (en U/ml) dividido entre la constante 405 u HOMA-IR: (glicemia) * (insulinemia)/405.

Para mayores de 18 años, se considera normal un valor de HOMA-IR menor o igual a 2,5 ($\leq 2,5$), valores mayores se considera insulinoresistencia en el paciente.

Determinaciones bioquímicas

El personal autorizado determinó de manera semi automatizada y utilizando reactivos estandarizados las determinaciones bioquímicas necesarias en el estudio. Todos los parámetros bioquímicos (aminotransferasas ALT y AST, GGT y glucemia e insulina) se realizaron en el laboratorio a través de un analizador de química clínica semiautomático PKL PPC 115 (Paramedical®, Italia). Para la correcta interpretación de los resultados y según la casa comercial de los reactivos utilizados se establecieron como valores de referencia los siguientes: Glucosa: 70-110 mg/dl; Insulina: 5-25 U/ml. Para las enzimas hepáticas se consideraron: ALT: Hombres: 0-42 U/L, Mujeres: 0-32 U/L. AST: Hombres: 0-37 U/L, Mujeres: 0-31 U/L. GGT: Hombres: <55 U/L, Mujeres: <38 U/L.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio Clínico BioMedic y desechadas posteriormente siguiendo la normativa pertinente en Ecuador (50).

Análisis estadístico

El análisis de los resultados se realizó en dos fases, una de estadística descriptiva, donde los datos cualitativos fueron expresados en valores en porcentajes de frecuencias relativas y absolutas, y las variables cuantitativas en promedio y desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$). Fueron tabulados y analizados mediante el programa estadístico Graph Pad Prism 8.0®. La segunda fase de estadística inferencial para determinar asociación entre las variables fue realizada con la prueba del Ji-cuadrado, con test exacto de Fisher para variables cualitativas y por T Student para variables cuantitativas, según corresponda. El nivel de significancia considerado fue de $p < 0,05$.

Resultados

Tabla 1: Concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y frecuencia de alteraciones en pacientes adultos con diabetes tipo 2 atendidos en el Laboratorio BioMedic durante el año 2023.

Aspartato aminotransferasa (AST)	
Masculino (n=84)	Femenino (n=116)

Rangos de referencia	0-37 U/L	> 37 U/L	0-31 U/L	> 31 U/L
n	45	39	45	71
%	53,6	46,4	38,8	61,2
$\bar{x} \pm DE$	28,6 \pm 5,4	56,95 \pm 13,5*	25,00 \pm 4,8	45,00 \pm 13,3*

Rangos de referencia	Alanino aminotransferasa (ALT)			
	0-42 U/L	> 42 U/L	0-32 U/L	> 32 U/L
n	48	36	61	55
%	57,1	42,9	52,6	47,4
$\bar{x} \pm DE$	30,87 \pm 7,3	81,24 \pm 22,4*	24,65 \pm 4,9	50,62 \pm 17,6*

Rangos de referencia	Gamma-glutamilttransferasa (GGT)			
	\leq 55 U/L	> 55 U/L	\leq 38 U/L	> 38 U/L
n	76	8	84	32
%	90,5	9,5	72,4	27,6
$\bar{x} \pm DE$	32,05 \pm 12,6	97,88 \pm 40,4*	22,65 \pm 8,6	57,47 \pm 12,7*

$\bar{x} \pm DE$: Promedio y desviación estándar. * $p < 0,001$ al comparar con su respectivo grupo basal o dentro del rango de referencia.

Se registraron las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas Aspartato aminotransferasa (AST), la Alanino aminotransferasa (ALT) y Gamma-glutamilttransferasa (GGT) en una población de 200 pacientes con diabetes tipo 2, en un rango de edad de 18 a 97 años. Del total, 84 (42%) pacientes del sexo masculino y 116 (58%) del femenino atendidos en un laboratorio clínico privado de Jipijapa durante el año 2023.

Las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas evaluadas (AST, ALT y GGT) mostraron diferencias significativas ($p < 0,001$) con sus respectivos grupos basales (dentro del rango de referencia) al comparar los promedios más o menos las desviaciones estándar ($\bar{x} \pm DE$) de cada grupo. No se observaron diferencias estadísticas entre las concentraciones de la población masculina con respecto a la femenina. La mayor frecuencia de valores alterados para las enzimas hepáticas AST (61,2%), ALT (47,4%) y GGT (27,6%) correspondió a la población femenina (Tabla 1).

Tabla 2: Modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y frecuencia de insulinoresistencia según el sexo de pacientes con diabetes tipo 2.

Índice	SEXO			
	Femenino		Masculino	
HOMA-IR	$\leq 2,5$	$>2,5$ IR	$\leq 2,5$	$>2,5$ IR
$\bar{x} \pm DE$	1,65 \pm 0,44	9,35 \pm 7,75*	1,85 \pm 0,5	12,2 \pm 11,7*
n	10	106	15	69
Porcentaje	8,6	91,4	17,9	82,1

* $p < 0,0001$ al comparar con su respectivo grupo basal. IR: insulinoresistentes

Para el cumplimiento del segundo objetivo se realizó el cálculo del índice HOMA-IR en pacientes diabéticos tipo 2 del Laboratorio BioMedic de Jipijapa durante el año 2023, evidenciándose diferencias altamente significativas ($p < 0,0001$) entre los valores del HOMA-IR por encima del valor referencial tanto en los hombres (12,2 \pm 11,7), como en las mujeres (9,35 \pm 7,75) al comparar con sus respectivos grupos basales (1,85 \pm 0,5 y 1,65 \pm 0,44, respectivamente). En ambos grupos de población se observaron frecuencias altas de HOMA-IR indicativos de insulinoresistencia (82,1% y 91,4%) (Tabla 2).

Tabla 3: Relación entre las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) con el índice HOMA-IR en los pacientes con diabetes atendida en el Laboratorio BioMedic durante el año 2023.

Población Femenina					
Prueba Hepática	Resultado	n	HOMA-IR		χ^2
			Normal	Alterado	
AST	Normal	45	10	35	* $p=0,0081$
	Alterado	71	0	71	
ALT	Normal	61	10	51	* $p=0,0015$
	Alterado	55	0	55	
GGT	Normal	84	10	74	* $p=0,0497$
	Alterado	32	0	32	
Población masculina					
Resultado		n	HOMA-IR		

Prueba		Normal		Alterado		χ^2
Hepática						
AST	Normal	45	15	30		*p=0,0002
	Alterado	39	0	39		
ALT	Normal	48	14	34		*p=0,0029
	Alterado	36	1	35		
GGT	Normal	76	15	61		*p=0,0048
	Alterado	8	0	8		

Con la finalidad de dar cumplimiento al tercer objetivo específico, se determinó la relación entre las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) con el índice HOMA-IR en los adultos con diabetes bajo estudio. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado χ^2 con postest de Fisher, evidenciándose una significativa asociación estadística entre las pruebas hepáticas ensayadas y la presencia de insulinoresistencia (HOMA-IR alterado), tanto en la población femenina como la masculina (Tabla 3).

Discusión

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica común caracterizada por hiperglucemia sostenida con una prevalencia creciente en todo el mundo. El estado hiperglucémico a largo plazo podría aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas potencialmente mortales (51). El hígado desempeña un papel importante en el control del homeostasis de la glucosa, por lo tanto, identificar los factores de riesgo de la DM2 es importante para la intervención temprana y el retraso de la aparición de la enfermedad.

En este estudio retrospectivo se analizaron las concentraciones de enzimas hepáticas AST, ALT y GGT y la resistencia a la insulina, medida por el modelo homeostático HOMA-IR, en pacientes ecuatorianos con DM2, demostrándose que las enzimas hepáticas ensayadas se asociaron positivamente a la RI, con una mayor frecuencia de valores alterados o fuera del rango de referencia para las enzimas hepáticas en la población femenina de estos pacientes, aun cuando las concentraciones tanto en hombre como mujeres resultaron significativamente altas al compararlas con sus respectivos grupos basales.

El presente estudio llevado a cabo en 200 pacientes diabéticos demuestra que las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas AST, ALT y GGT mostraron diferencias significativas con sus respectivos grupos basales y aunque no se encontraron diferencias entre los grupos masculino versus el femenino, la mayor frecuencia de valores altos correspondió a la población femenina. A este respecto, varios estudios de asociación entre ALT, AST y GGT séricas y diabetes describen resultados similares a los presentes, pero son escasos en Latinoamérica. Wang y col. (10) encontraron en una cohorte de 82.683 participantes en 32 regiones y 11 ciudades de China, que una relación AST/ALT más alta se asocia con un menor riesgo de progresar a diabetes y sugieren que el monitoreo regular de estas enzimas puede ayudar a prevenir o retardar la progresión de la DM2. Asimismo, Li y col. (28) demostraron que los niveles elevados de ALT o AST aumentaron el riesgo de DM2, en 17.173 participantes chinos de mediana edad. También Choi y col. (27) evidenciaron en una población coreana de 9.405 personas que los niveles séricos de ALT y GGT están asociados con la DM2 y una combinación de sus niveles puede tener una sinergia para predecir el desarrollo de diabetes incipiente o de nuevo diagnóstico. Folli y col. (12) en 136 pacientes reportaron una asociación entre los niveles elevados de ALT y el riesgo de DM2 incidente en la obesidad. Asimismo, Morinaga y col. (19) al evaluar en 5.330 individuos mayores a 30 años de edad, los niveles de ALT relacionados a la incidencia de la DM, evidenciaron su asociación con el desarrollo de diabetes en la población japonesa.

Una investigación llevada a cabo en 9991 adultos iraníes por Noroozi Karimabad y col. (52) demostró que los niveles elevados de ALT, AST, GGT y fosfatasa alcalina (ALP) incluso dentro del rango normal, se relacionaron de forma independiente con mayores probabilidades de DM2. Estos resultados indican el potencial de las enzimas hepáticas elevadas como biomarcadores de la posible presencia y progresión de la DM2. En Perú, Guevara Tirado (51) describe en 566 pacientes, una correlación entre ALT e hiperglucemia, con mayor intensidad en pacientes con DM2 que en aquellos sin diabetes.

Estos hallazgos son indicativos de afección hepática en la DM2, como un hecho común donde una alteración funcional o estructural de este órgano ocurre y su coexistencia se relaciona con peor pronóstico y mayores complicaciones de la DM2 (53). Está descrito, además, que, en la DM2, los pacientes tienen con frecuencia esteatosis hepática y en algunas ocasiones esteatohepatitis no alcohólica y aunque los mecanismos biológicos no se comprenden por completo, cada vez hay más pruebas que sugieren que la ALT y la GGT pueden estar implicadas en el desarrollo de la DM2.

Los niveles elevados de ALT se asocian linealmente con una mayor probabilidad de DM y es de hecho, la anomalía más común observada en las pruebas de función hepática entre individuos con DM2 (54).

Sin embargo, existen algunos resultados inconsistentes, dado que la mayoría de los estudios han mostrado una relación significativa entre los niveles altos de AST, ALT, GGT y DM2, pero en otro estudio, se observó un aumento significativo para los niveles de GGT, ALT y ALP, pero no de AST (55); y otros han demostrado solo aumento en GGT asociado a DM2 (56); mientras que Shibabaw y col. (57) no encontraron relación de la GGT con DM2, en comparación con los controles, mientras ALT y AST séricas resultaron enzimas marcadoras hepáticas en esos pacientes. En cuanto a los niveles de GGT, ésta puede ser un marcador de estrés oxidativo para la diabetes asociada con el glutatión. La elevación de GGT es una respuesta al estrés oxidativo, lo que significa que el glutatión se transporta al interior de la célula y es un indicador de riesgo bioquímico importante (58). Además, estudios recientes han demostrado que la GGT está relacionada con componentes del SMet, como la obesidad, la dislipidemia e hipertensión arterial (59). La AST es una enzima hepática no específica involucrada en la lesión hepática y el 80% de la AST en el hígado está presente en las mitocondrias de los hepatocitos. El daño grave de los hepatocitos da como resultado un aumento significativo en los niveles séricos de AST (60).

Dado el papel del hígado en el metabolismo de la glucosa, no es sorprendente que varios marcadores de lesión hepática, incluyendo AST, ALT y GGT, evaluados en este estudio, se encuentren asociados con la DM2 y con RI (52). Además, existe un mayor riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con esteatohepatitis y fibrosis hepática (61). Esto muestra una relación compleja entre la enfermedad hepática y la diabetes donde una contribuye a la progresión de la otra. Con base en estas observaciones, un estudio similar al presente, con un enfoque específico en la contribución de las pruebas de función hepática a la predicción de la evolución DM2 a través de su asociación a la insulinoresistencia, encontraron que ALT/AST se correlacionaron significativamente con glucosa en ayunas alterada y HOMA-IR en 16.371 adultos coreanos (62).

La ALT es una enzima que cataliza la conversión alaninaoxoglutarato mediante transaminación en piruvato y L-glutamato para su participación en diferentes rutas biosintéticas y en la producción de productos nitrogenados. 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 (51). Los niveles de ALT, como marcador específico

de la acumulación de grasa hepática, se han asociado con la sensibilidad a la insulina y puede contribuir al desarrollo y evolución, una vez instaurada, de la diabetes (3,9).

Recientemente se ha sugerido el uso combinado de la ALT sérica y la relación triglicéridos/colesterol de lipoproteínas de alta densidad (TG/HDL-C) como índices sustitutos y marcadores de RI, dado que hay evidencia de que el HDL-C bajo es un predictor independiente de diabetes, aunque la asociación entre ALT/HDL-C y DM no es lineal, los individuos con una relación más alta tienen más probabilidades de desarrollar DM2 (63).

Se recomienda, a partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, complementar estos hallazgos en estudios futuros con el perfil lipídico y el cálculo de nuevos índices como TG/HDL-C y TyG, que han sido descritos como indicadores predictivos de RI e incluyen parámetros de rutina en el laboratorio clínico y menos costosos. En especial cuando se ha demostrado que el modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) no es adecuado para estudios de cohorte de base poblacional grande debido a su costo y complejidad y por ende se realizan con menos frecuencia como parte de los controles regulares en los entornos de atención primaria de los países de ingresos bajos y medios (64).

El cálculo del índice HOMA-IR en pacientes ecuatorianos con DM2, evidenció diferencias altamente significativas entre los valores del HOMA-IR por encima del valor referencial tanto en los hombres, como en las mujeres, al comparar con sus respectivos grupos basales. En ambos grupos de población se observaron frecuencias altas de HOMA-IR indicativos de insulinoresistencia y todas las enzimas hepáticas estudiadas estuvieron asociadas estadísticamente a HOMA-IR alto. Estos resultados, además de confirmar la hipótesis del estudio, evidencian la alta frecuencia de IR en este grupo de pacientes y en especial en las mujeres, donde la frecuencia de enzimas hepáticas elevadas y HOMA-IR alto fue mayor que en los hombres.

A este respecto, estudios han demostrado que las mujeres tienen mayor propensión a sufrir de IR, unido a otras patologías como el síndrome de ovario poliquístico, una endocrinopatía que afecta a mujeres en todo el mundo (65), cuyo registro o antecedente se considera una limitación de este estudio y deberían incluirse las comorbilidades endocrino-metabólicas en futuras investigaciones, de manera de controlar o interpretar correctamente el riesgo e indagar más a fondo, otras causas asociadas, además de la presencia de DM2. Tampoco se encontraron antecedentes locales que permitan contrastar estos hallazgos, por lo que se deben promover estudios fisiopatológicos basados en estas patologías de relevancia en salud pública mundial y local.

El estado de insulinoresistencia en pacientes con diabetes ha sido ampliamente descrito y estrechamente asociada con el desarrollo y la patogénesis de la dishomeostasis metabólica, incluida la glucosa en ayunas alterada y la DM2 propiamente, descrita a nivel mundial. La prevalencia de diabetes y prediabetes en Ecuador ha aumentado a partir de los 30 años y a los 50, donde uno de cada diez ecuatorianos tiene diabetes, cerca del 90% presentan RI y es la segunda causa de muerte después de las enfermedades isquémicas del corazón (6), lo que supone una enorme carga para la salud pública y la economía. Los estudios epidemiológicos y fisiopatológicos como el presente, proporcionan amplia evidencia de que la RI es una característica común de la diabetes y también un precursor del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la identificación temprana de individuos con RI será esencial para reducir la carga de enfermedad de la ECV.

Tomando en cuenta todos los resultados del presente estudio e inferencias sobre las repercusiones atribuibles a estos hallazgos, se sugiere un peor pronóstico de las personas con DM2, dado que en las personas con RI, la falta de inhibición de la producción hepática de glucosa y el aumento de la síntesis de lípidos hepáticos pueden provocar hipertrigliceridemia, enfermedades hepáticas como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), carcinoma hepatocelular, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte (66). Los mecanismos que vinculan con la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 no están claros. Sin embargo, existen varias vías fisiopatológicas potenciales, que incluyen el estado inflamatorio sistémico de bajo grado que podrían promover la aterosclerosis al secretar múltiples citocinas y proteínas de fase aguda (67).

Adicionalmente, la DM2 es una afección pro-aterogénica y la actividad protrombótica causadas por el aumento de la reactividad plaquetaria, los niveles más altos de fármacos procoagulantes y las concentraciones más bajas de anticoagulantes endógenos, podrían influir en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 (66).

Por último, debido a que los pacientes con DM2 tienden a tener un estilo de vida menos saludable, son susceptibles a perfiles metabólicos desfavorables que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. En estos pacientes es recomendable el diseño e implementación de estrategias que requieren la participación en programas de entrenamiento y mayor actividad física supervisadas, que ya han demostrado su eficacia, tanto para los marcadores hepáticos como para la IR (69). Por lo que es destacable la promoción de cambios de estilos de vida menos sedentarios en adultos jóvenes con la finalidad de disminuir la alta prevalencia descrita para la diabetes y prediabetes y evitar complicaciones mayores que comprometan su salud y la vida de estos pacientes.

Conclusiones

Se demuestran altas concentraciones de las enzimas hepáticas Aspartato aminotransferasa, Alanino aminotransferasa y Gamma-glutamyltransferasa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un laboratorio clínico privado de la ciudad de Jipijapa durante el año 2023, con frecuencias significativamente altas en todas las enzimas estudiadas en la población femenina.

El cálculo según el modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) evidenció un estado de insulinoresistencia en el 87,5% de los pacientes con diabetes tipo 2, comparable con lo descrito en la bibliografía mundial.

Se demuestra que la disfunción hepática evidenciada por alteraciones en los niveles de las enzimas estudiadas está asociada al riesgo de resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estudiados.

Recomendaciones

Los resultados de la presente investigación permiten recomendar la realización de investigaciones prospectivas que incluyan, además de los parámetros evaluados, el perfil lipídico para el cálculo de índices sustitutos de insulinoresistencia y las comorbilidades endocrino metabólicas en los grupos a estudiar.

Promover estudios en poblaciones de adultos jóvenes a fin de diagnosticar tempranamente o prevenir la prediabetes o estados alterados de función hepática o de resistencia a la insulina, en especial en individuos con antecedentes familiares o factores de riesgo descritos, debido a la alta prevalencia mundial.

Dar a conocer los resultados de este estudio a las autoridades de salud que puedan promover el diseño y aplicación de estrategias de intervención que coadyuven en el cambio de vida a estilos saludables y de mayor actividad física supervisada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la localidad estudiada.

Referencias

1. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(5):936-44. doi: 10.1111/jgh.13264. PMID: 26667191.

2. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. *Cell Metab.* 2018; 28(4):667. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.010.
3. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):726-736. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30076-2. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. PMID: 31097391.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet.* 2024;404(10467):2077-2093. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1. PMID: 39549716; PMCID: PMC7616842.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
6. Ministerio de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Situación actual de las enfermedades crónicas no transmisibles en Ecuador. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-ensanut/>
7. Quimís-Cantos Y, Merchán-Villafuerte K, Alava D, Calderón-Pico A. Diabetes mellitus, factores de riesgo y medidas preventivas en adolescentes del cantón Jipijapa (Fase I). *Polo del Conocimiento.* 2021. 6(6): 552–568. <https://doi.org/10.23857/pc.v6i6.2769>
8. Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y. Serum γ -glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease. *Obesity.* 2012; 20(4):842-8. doi: 10.1038/oby.2011.136. PMID: 21633402.
9. Gong S, Gan S, Zhang Y, Zhou H, Zhou Q. Gamma-glutamyl transferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a more powerful marker than TyG index for predicting metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol.* 2023; 14:1248614. doi: 10.3389/fendo.2023.1248614. PMID: 37854188; PMCID: PMC10579940.
10. Wang X, Li H, Ji L, Cang J, Zhao H. Association between aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio and the risk of diabetes in Chinese prediabetic population:

- A retrospective cohort study. *Front Public Health*. 2023; 10:1045141. doi: 10.3389/fpubh.2022.1045141. PMID: 36684872; PMCID: PMC9846751.
11. He S, Yu C, Kuang M, Qiu J, Yang R, Zhang S, et al. Alanine aminotransferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio is positively correlated with the occurrence of diabetes in the Chinese population: a population-based cohort study. *Front Endocrinol*. 2023; 14:1266692. doi: 10.3389/fendo.2023.1266692. PMID: 38089616; PMCID: PMC10715265.
 12. Folli F, Pontiroli AE, Zakaria AS, Centofanti L, Tagliabue E, La Sala L. Alanine transferase levels (ALT) and triglyceride-glucose index are risk factors for type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Acta Diabetol*. 2023. doi: 10.1007/s00592-023-02209-6. PMID: 38057389.
 13. Bi Y, Yang Y, Yuan X, Wang J, Liu Z, Tian S, et al. Clinical Evidence of the Relationship Between Alanine Aminotransferase and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024; 17:261-269. doi: 10.2147/DMSO.S442165. PMID: 38269337; PMCID: PMC10807274.
 14. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc*. 2022; 72(5):986-988. doi: 10.47391/JPMA.22-63. PMID: 35713073.
 15. Xie W, Liu B, Tang Y, Yang T, Song Z. Gamma-glutamyl transferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio: A valuable predictor of type 2 diabetes mellitus incidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1026791. doi: 10.3389/fendo.2022.1026791. PMID: 36246883; PMCID: PMC9557082.
 16. Sheng X, Che H, Ji Q, Yang F, Lv J, Wang Y, et al. The Relationship Between Liver Enzymes and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Horm Metab Res*. 2018; 50(5):397-402. doi: 10.1055/a-0603-7899. PMID: 29723898.
 17. Franzini M, Scataglini I, Ricchiuti A, Fierabracci V, Paolicchi A, Pompella A, et al. Association between plasma gamma-glutamyltransferase fractions and metabolic syndrome among hypertensive patients. *Sci Rep*. 2017; 7(1):12003. doi: 10.1038/s41598-017-12356-w. PMID: 28931896; PMCID: PMC5607275.

18. Ko SH, Baeg MK, Han KD, Ko SH, Ahn YB. Increased liver markers are associated with higher risk of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(24):7478-87. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7478. PMID: 26139993; PMCID: PMC4481442.
19. Morinaga A, Iwanaga K, Maki K, Ueno T, Kawano K, Funakoshi S, et al. Association between serum ALT levels and incidence of new-onset diabetes in general population of Japanese: a longitudinal observational study (ISSA-CKD). *BMJ Open.* 2023;13(8): e074007. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074007. PMID: 37550028; PMCID: PMC10407361.
20. Lan Q, Zhang Y, Lin F, Meng Q, Buys NJ, Fan H, Sun J. Association Between Serum Aminotransferases and Risk of New-Onset Cardiometabolic Disease in a Healthy Chinese Population: A Cohort Study. *Front Public Health.* 2022; 10:902393. doi: 10.3389/fpubh.2022.902393. PMID: 35757633; PMCID: PMC9218741.
21. Yao X, Hu K, Wang Z, Lu F, Zhang J, Miao Y, et al; China National Diabetic Chronic Complications Study Group. Liver indicators affecting the relationship between BMI and hypertension in type 2 diabetes: a mediation analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2024; 16(1):19. doi: 10.1186/s13098-023-01254-z. PMID: 38229128; PMCID: PMC10792781.
22. Agarwal H, Kapoor G, Sethi P, Ghosh T, Pandey S, Sehgal T, et al. Anemia and its association with glycemia and transaminitis in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional pilot study. *J Family Med Prim Care.* 2024; 13(8):2972-2978. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1601_23. PMID: 39228604; PMCID: PMC11368274.
23. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes. 2023. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/diabetes?gad_source=1&gclid=CjwKCAiAuNGuBhAkEiwAGId4ahApphLFTKL VWueqyazAUIQjwr0EVxYd2FjF4QNTava1I46TknfeJxoCs00QAvD_BwE#tab=tab_1
24. Koutny F, Weghuber D, Bollow E, Greber-Platzer S, Hartmann K, Körner A, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. *Pediatr Obes.* 2020; 15(4):e12601. doi: 10.1111/ijpo.12601. PMID: 31810110; PMCID: PMC7079233.
25. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and

- projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
26. Bi Y, Yang Y, Yuan X, Wang J, Wang T, Liu Z, Tian S, Sun C. Association between liver enzymes and type 2 diabetes: a real-world study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1340604. doi: 10.3389/fendo.2024.1340604. PMID: 38444589; PMCID: PMC10913017.
 27. Choi SH, Kim BT, Shin J, Kim KN. Combined effect of serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase on incidence of diabetes mellitus: A longitudinal study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(11): e18963. doi: 10.1097/MD.00000000000018963. PMID: 32176028; PMCID: PMC7440152.
 28. Li Y, Wang J, Han X, Hu H, Wang F, Yu C, et al. Serum alanine transaminase levels predict type 2 diabetes risk among a middle-aged and elderly Chinese population. *Ann Hepatol.* 2019;18(2):298-303. doi: 10.1016/j.aohep.2017.02.001. PMID: 31040092.
 29. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. ODS agenda 2030. 2015. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
 30. Secretaria Nacional de Planificación. República del Ecuador. 2021. Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025. Disponible en: <https://www.planificacion.gob.ec/wp-content/uploads/2021/09/Plan-de-Creacio%CC%81n-de-Oportunidades-2021-2025-Aprobado.pdf>
 31. Raya-Cano E, Molina-Luque R, Vaquero-Abellán M, Molina-Recio G, Jiménez-Mérida R, Romero-Saldaña M. Metabolic syndrome and transaminases: systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):220. doi: 10.1186/s13098-023-01200-z. PMID: 37899468; PMCID: PMC10614379.
 32. Kwak J, Seo IH, Lee YJ. Serum γ -glutamyltransferase level and incidence risk of metabolic syndrome in community dwelling adults: longitudinal findings over 12 years. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):29. doi: 10.1186/s13098-023-01000-5. PMID: 36823659; PMCID: PMC9948354.
 33. Khalili P, Ayoobi F, Kahkesh Pour F, Esmaili-Nadimi A, Abassifard M, La Vecchia C, Jamali Z. Serum liver enzymes and metabolic syndrome from the Rafsanjan Cohort Study.

- J Investig Med. 2023; 71(2):140-148. doi: 10.1177/10815589221141830. PMID: 36647299.
34. Baeradeh N, Seif M, Rezaianzadeh A, Hosseini SV. Investigating the relationship between liver enzymes and incidence of hypertension: A population-based cohort study in Kharameh, a city in the South of Iran. *Health Sci Rep.* 2023; 6(10): e1601. doi: 10.1002/hsr2.1601. PMID: 37808927; PMCID: PMC10551606.
 35. Alshuweishi Y, Alfaifi M, Almoghrabi Y, Alfhili MA. AST and ALT APRI Scores and Dysglycemia in Saudi Arabia: A Retrospective Population Study. *Life (Basel).* 2023; 13(9):1881. doi: 10.3390/life13091881. PMID: 37763285; PMCID: PMC10533151.
 36. Kong L, Yang Y, Li H, Shan Y, Wang X, Shan X. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and the related risk factors among healthy adults: A cross-sectional study in Chongqing, China. *Front Public Health.* 2023; 11:1127489. doi: 10.3389/fpubh.2023.1127489. PMID: 37077190; PMCID: PMC10108879.
 37. Takamura T, Kaku K, Yoshida A, Kusakabe H, Nakamura H, Suganami H. Reductions in liver enzymes are associated with anti-hyperglycaemic and anti-obesity effects of tofogliflozin in people with type 2 diabetes: Post-hoc analyses. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;7(1): e461. doi: 10.1002/edm2.461. PMID: 37986236; PMCID: PMC10782046.
 38. Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018;103(5):228-230. doi: 10.1136/archdischild-2016-311935. PMID: 29434022.
 39. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):183-98. doi: 10.1016/j.cld.2012.03.006. PMID: 22541694; PMCID: PMC7110573.
 40. Zhu X, Wang K, Zhou Q, Xu J. Establishment of age- and sex-specific reference intervals for serum liver function tests in pediatric population aged 1-<18 years: A prospective study. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35(4): e23708. doi: 10.1002/jcla.23708. PMID: 33480088; PMCID: PMC8059739.
 41. Nisar T, Arshad K, Abbas Z, Khan MA, Safdar S, Shaikh RS, et al. Prevalence of GCKR rs1260326 Variant in Subjects with Obesity Associated NAFLD and T2DM: A Case-Control Study in South Punjab, Pakistan. *J Obes.* 2023; 2023:6661858. doi: 10.1155/2023/6661858. PMID: 37829557; PMCID: PMC10567336.

42. Sánchez M, Luna M, Villarreal Y, Zerpa Y, Bermúdez A. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado con diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2014; 12(1): 34-40. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102014000100005&lng=es.
43. Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J Med Sci.* 2005;329(3):111-6. doi: 10.1097/00000441-200503000-00001. PMID: 15767815.
44. Kälsch J, Bechmann LP, Heider D, Best J, Manka P, Kälsch H, et al. Normal liver enzymes are correlated with severity of metabolic syndrome in a large population-based cohort. *Sci Rep.* 2015; 5:13058. doi: 10.1038/srep13058. PMID: 26269425; PMCID: PMC4535035.
45. Yan P, Wu Y, Dan X, Wu X, Tang Q, Chen X, et al. Aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio was associated with type 2 diabetic peripheral neuropathy in a Chinese population: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1064125. doi: 10.3389/fendo.2023.1064125. PMID: 36909318; PMCID: PMC9998996.
46. Kim HR, Han MA. Association between Serum Liver Enzymes and Metabolic Syndrome in Korean Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1658. doi: 10.3390/ijerph15081658. PMID: 30081587; PMCID: PMC6121325.
47. Veiga de Cabo J, Fuente Díez E, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Med segur trab.* 2008; 54(210): 81-88. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=es.
48. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
49. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. 2020. Disponible en <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
50. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual: Gestión interna de los residuos y desechos generados en los establecimientos de salud. Quito. 2019. Disponible en:

<https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC00036-2019.pdf>

51. Guevara Tirado A. Correlación entre glucemia basal y alanino aminotransferasas en pacientes con y sin diabetes de un policlínico de Lima, Perú. *Rev virtual Soc Parag Med Int.* 2024; 10 (2): 62-69. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2024.e11122405>.
52. Noroozi Karimabad M, Khalili P, Ayoobi F, Esmaeili-Nadimi A, La Vecchia C, Jamali Z. Serum liver enzymes and diabetes from the Rafsanjan cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):127. doi: 10.1186/s12902-022-01042-2. PMID: 35549705; PMCID: PMC9102258.
53. Vignolo P, Elgueta K, López G, Durruty P, Gómez P, Sanzana G. Enfermedades hepáticas y su relación con hiperglicemia. *Rev Chil Endo Diab* 2020; 13(2): 64-71. Disponible en: https://revistasoched.cl/2_2020/5.pdf.
54. Alam S, Raghav A, Reyaz A, Ahsan A, Kumar Ahirwar A, Jain V, et al. Prevalence of elevated liver enzymes and its relationship with type 2 diabetes mellitus in North Indian adults. *Metabolism Open.* 2021; 12: 100130. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100130>.
55. Gaeini Z, Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. The Association Between Liver Function Tests and Some Metabolic Outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Hepat Mon.* 2020; 20(5): e98535. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.98535>.
56. Islam S, Rahman S, Haque T, Sumon AH, Ahmed AM, Ali N. Prevalencia de enzimas hepáticas elevadas y su asociación con diabetes tipo 2: un estudio transversal en adultos de Bangladesh. *Endocrinología, diabetes y metabolismo.* 2020;3(2): e00116. doi: 10.1002/edm2.116.
57. Shibabaw T, Dessie G, Molla MD, Zerihun MF, Ayelign B. Assessment of liver marker enzymes and its association with type 2 diabetes mellitus in Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):707. doi: 10.1186/s13104-019-4742-x. PMID: 31665087; PMCID: PMC6819379.
58. Choi SH, Kim BT, Shin J, Kim KN. Combined effect of serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase on incidence of diabetes mellitus: A longitudinal study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(11): e18963. doi: 10.1097/MD.00000000000018963. PMID: 32176028; PMCID: PMC7440152.

59. Kawamoto R, Kikuchi A, Ninomiya D. Can Serum Gamma-Glutamyl Transferase Predict All-Cause Mortality in Hypertensive Patients? *Cureus*. 2024;16(8): e68247. doi: 10.7759/cureus.68247. PMID: 39347158; PMCID: PMC11439506.
60. Mandal A, Bhattarai B, Kafle P, Khalid M, Jonnadula SK, Lamicchane J, Kanth R, Gayam V. Elevated Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2018;10(11): e3626. doi: 10.7759/cureus.3626. PMID: 30697502; PMCID: PMC6347442.
61. Hua S, Qi Q, Kizer JR, Williams-Nguyen J, Strickler HD, Thyagarajan B, et al. Association of liver enzymes with incident diabetes in US Hispanic/Latino adults. *Diabet Med*. 2021; 38(8): e14522. doi: 10.1111/dme.14522. PMID: 33434318.
62. Kwon SS, Lee SG. A High Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase Ratio Determines Insulin Resistance and Metabolically Healthy/Unhealthy Obesity in a General Adult Population in Korea: The Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2007-2010. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(10):677-684. doi: 10.1055/a-0752-0217. PMID: 30366352.
63. Emamian A, Emamian MH, Hashemi H, Fotouhi A. The association of ALT to HDL-C ratio with type 2 diabetes in 50-74 years old adults: a population-based study. *Sci Rep*. 2024;14(1):9390. doi: 10.1038/s41598-024-60092-9. PMID: 38658745; PMCID: PMC11043380.
64. Li H, Zuo Y, Qian F, Chen S, Tian X, Wang P, et al. Triglyceride-glucose index variability and incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21(1):105. doi: 10.1186/s12933-022-01541-5. PMID: 35689232; PMCID: PMC9188105.
65. Ghare Naz SM, Mousavi M, Firouzi F, Momenan AA, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Association between insulin resistance indices and liver function parameters among women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024; 7(3): e490. doi: 10.1002/edm2.490. PMID: 38769719; PMCID: PMC11106557.
66. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population-based study. *BMJ*. 2024; 384: e076388. doi: 10.1136/bmj-2023-076388. PMID: 38350680; PMCID: PMC10862140

67. Souza M, Diaz I, Al-Sharif L. Liver and cardiovascular outcomes in lean non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis of about 1 million individuals. *Hepatol Int.* 2024;18(5):1396-1415. doi: 10.1007/s12072-024-10716-z. PMID: 39117942.
68. Jia G, Bai H, Mather B, Hill MA, Jia G, Sowers JR. Diabetic Vasculopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Insights. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):804. doi: 10.3390/ijms25020804. PMID: 38255878; PMCID: PMC10815704.
69. Haxhi J, Vitale M, Mattia L, Giuliani C, Sacchetti M, Orlando G, et al. Effect of sustained decreases in sedentary time and increases in physical activity on liver enzymes and indices in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1393859. doi: 10.3389/fendo.2024.1393859. PMID: 38854689; PMCID: PMC11157683.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).