

AST/ALT比值与尿白蛋白/肌酐比值(ACR) 相关性研究：从生物标志物到临床应用

张智超¹, 胡豪飞², 何永成^{1*}

¹川北医学院附属医院肾内科, 四川 南充

²深圳市第二人民医院肾内科, 广东 深圳

收稿日期: 2024年8月27日; 录用日期: 2024年9月21日; 发布日期: 2024年9月30日

摘要

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)与丙氨酸氨基转移酶(ALT)比值(AAR), 传统上用于肝脏功能评估, 近年来研究发现它与肝外疾病, 如心血管疾病、代谢综合征和肾脏功能等存在关联。尿白蛋白肌酐比(ACR)作为肾脏敏感指标, 在预测心血管风险、脑卒中、糖尿病和全因死亡率方面具有重要意义。本文旨在探讨AST/ALT比值与ACR相关潜在机制的关联性, 以利用这两个指标全面评估人体健康, 并通过它们的关系, 利用肝损伤指标预测肾脏状况, 从而对肾病患者实施早期临床管理。

关键词

天门冬氨酸氨基转移酶, 丙氨酸氨基转移酶, 尿白蛋白, 尿肌酐, 相关性, 应用

Correlation Study of AST/ALT Ratio and Urinary Albumin/Creatinine Ratio (ACR): From Biomarkers to Clinical Applications

Zhichao Zhang¹, Haofei Hu², Yongcheng He^{1*}

¹Department of Nephrology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

²Department of Nephrology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: Aug. 27th, 2024; accepted: Sep. 21st, 2024; published: Sep. 30th, 2024

Abstract

The ratio of aspartate aminotransferase (AST) to alanine aminotransferase (ALT), traditionally

*通讯作者。

文章引用: 张智超, 胡豪飞, 何永成. AST/ALT 比值与尿白蛋白/肌酐比值(ACR)相关性研究: 从生物标志物到临床应用 [J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 49-55. DOI: 10.12677/acm.2024.14102619

known as the AST/ALT ratio (AAR), has been used for the assessment of liver function. Recent studies have identified its association with extrahepatic diseases, such as cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and renal function. The urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) serves as a sensitive marker for kidney health and holds significant prognostic value in predicting cardiovascular risks, stroke, diabetes, and all-cause mortality. This article aims to explore the correlation between the AST/ALT ratio and ACR in chronic kidney disease, to utilize these two indicators for a comprehensive assessment of human health. Furthermore, by understanding their relationship, liver injury markers can be used to predict kidney conditions, thereby facilitating early clinical management for patients with kidney disease.

Keywords

Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), Urinary Albumin, Urinary Creatinine, Correlation, Application

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

在现代医学研究中, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)与丙氨酸氨基转移酶(ALT)比值(AAR)和尿白蛋白/肌酐比值(ACR)作为关键生物标志物, 在疾病的诊断和预后评估中扮演着重要角色。AAR 在反映肝细胞损伤和肝纤维化方面尤为关键, 不仅与多种肝病的发展有关, 还与肝外疾病相关联。例如, Kürşat Akbuğa 等人的研究发现, AST/ALT 比值与缓慢冠状动脉血流显著相关[1]。ACR 则在评估肾脏疾病, 尤其是早期肾损伤的诊断中起着决定性作用, 其升高预示着糖尿病、心血管疾病等慢性疾病风险的增加[2] [3], 其中有研究表明 ACR 每降低 30%, 心血管死亡的风险就会降低 14% [4]。Wang J 等人对中国人群中白蛋白尿的相关性研究中发现尿白蛋白异常($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$)的参与者患 2 型糖尿病的风险是正常范围($ACR < 30 \text{ mg/g}$)的参与者的 1.78 倍($p < 0.0001$), 而尿白蛋白异常的参与者患心血管疾病的风险比尿白蛋白正常的参与者高 1.12 倍[5]。本综述则旨在深入探讨 AAR 与 ACR 潜在的交互作用机制以及相关疾病的相关性讨论, 以及它们在临床实践中的应用。

2. AAR

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)与丙氨酸氨基转移酶(ALT)是肝脏功能的关键生物标志物, 主要存在于肝细胞中。1957 年, Fernando De Ritis 首次描述了这两种酶的比率, 即 De Ritis 比率, 此后它在临床上被广泛用于诊断肝功能障碍[6]。AST/ALT 比值(AAR)在临床实践中常用于鉴别肝功能障碍。然而, 由于 AST 也存在于心脏、肌肉等其他组织中, 所以 AST/ALT 比值的升高也可能反映其他多种病理状态[7]。尤其是近年来, 越来越多的研究发现 AST/ALT 比值与某些慢性疾病及死亡率相关[8], 并且能作为死亡率和癌症发病率的潜在预测因子[9]。

3. ACR

尿白蛋白/肌酐比值(ACR)是评估肾功能和肾损伤的关键生物标志物。尿中微量白蛋白的存在预示着肾病的早期征兆, 而肌酐作为肌肉代谢的产物, 其水平反映了肾小球滤过能力。ACR 通过对尿中白蛋白与肌酐浓度的比较, 提供了一个相对稳定的肾功能评估指标, 有助于降低单一检测所带来的误差[10]。美

国肾脏病基金会推荐使用 ACR 代替传统的 24 小时尿蛋白定量检测, 将 ACR 小于 30 mg/g 定义为正常[11]。研究表明 ACR 的测定不仅在肾病的诊断和监测中发挥作用, 还与 2 型糖尿病及其并发症的风险评估相关, 如糖尿病视网膜病变、动脉粥样硬化和非酒精性脂肪肝等[12]。

4. AAR 与 ACR 相关性研究

4.1. 脂质代谢紊乱

大量证据显示, 脂质代谢紊乱可导致肾脏内脂质沉积, 进而引起肾小球和肾小管的损伤。这种损伤会增加尿蛋白的排泄, 从而提高 ACR 水平。而 AST/ALT 比值的变化也与多种代谢性疾病的发生有关, 尤其是在非酒精性脂肪肝(NAFLD)和代谢综合征(MetS)。

在 Yutong Zou 等人对活检确诊的糖尿病肾病患者发生终末期肾病风险的研究中, 发现 NAFLD 显著增加了终末期肾病的发病率, 得出研究中的患者的甘油三酯水平显著高于对照组[13]。在 Cao Ying 等人纳入 3872 名中国成年人的横断面研究中[14], 显示 NAFLD 患者的慢性肾脏病(CKD)和异常白蛋白尿的患病率显著高于非 NAFLD 患者(分别为 15.8% vs 11.9%, $p < 0.001$; 14.8% vs 11.0%, $p < 0.001$)。这样的结果是因 SREBP-2、HIF-1、mTORC1 以及 ASK1 的不适当激活, 诱导异位脂质积累, 引发脂质过氧化应激, 并增强促炎细胞因子、趋化因子的分泌, 共同作用导致肝肾损伤。

在探索代谢综合征患者的肾脏和肝脏生物标志物比率与全因死亡率之间关系的横断面横向研究中, Akinkunle Oye-Somefun 等人指出, 具有代谢综合征且尿蛋白/肌酐比值(ACR)升高的患者, 全因死亡风险的比值为 2.57 (95% CI = 1.99~3.33); 而具有代谢综合征且 AST/ALT 比值升高的患者, 全因死亡风险的比值为 2.22 (95% CI = 1.61~3.07)。当代谢综合征患者同时存在 ACR 和 AST/ALT 比值升高时, 全因死亡率的风险进一步增加(升高的 ACR:HR = 2.46, 95% CI = 1.96~3.11; 升高的 AST/ALT:HR = 1.89, 95% CI = 1.40~2.57), 表明这两个生物标志物的联合升高对代谢综合征患者的死亡风险大大增加[15]。

4.2. 糖代谢紊乱

糖代谢紊乱可导致胰岛素抵抗, 进而影响肝脏功能, 表现为 AST 和 ALT 酶活性的升高。胰岛素的抵抗也减弱了肝脏对胰岛素的响应, 影响糖原合成和脂肪代谢, 进一步导致 AST 和 ALT 水平升高。Zhao 等研究者指出, 较高的 AST/ALT 比值是胰岛素抵抗的风险因素[16], 这可能与上述所说的活性以及水平的升高共同导致。并且 AST、ALT 参与肝脏的氨基酸代谢, 当肝功能受损时, 它们的活性也会增加。研究表明, 当 AST/ALT 比值低于 1 时, 与胰岛素抵抗有显著相关性, 但与单 AST 水平升高无明显关联[17]。

胰岛素抵抗同时影响肾脏功能, 胰岛素抵抗导致肝脏脂肪沉积增加及炎症介质的释放, 这些介质可促进炎症、凝血、氧化和纤维化反应, 进而恶化肾脏血流动力学, 导致肾脏疾病[18][19]。导致尿蛋白排泄率(ACR)增加, 这在糖尿病患者中尤为常见。Mei Chung Moh 等人对 2057 名 2 型糖尿病(T2DM)成人进行了平均随访时间为 6.1 ± 1.6 年的横断面研究, 研究显示, 在调整共变量后, 氨基转移酶比值(AAR)与增加的白蛋白尿和降低的肾功能相关。其中, 大约 32% 的参与者经历了肾功能的逐渐下降, 而 38% 的参与者白蛋白尿随着时间的推移而进行性加重。纵向分析显示, 基线 AAR (OR: 1.56; 95% CI 1.15~2.11) 预测了肾功能的逐渐下降, 并且文中进一步探讨了这可能是由促血管生成因子富含亮氨酸 α -2 糖蛋白 1 所介导[20]。在 Xu 等人对糖尿病肾病人群的研究中[21], 402 例 2 型糖尿病患者分为正常白蛋白尿、微量白蛋白尿和大量白蛋白尿组 3 组, 发现 AST/ALT 比值在大白蛋白尿组中显著高于微量白蛋白尿和正常白蛋白尿组。多元逻辑回归分析显示, 调整混杂因素后, 高 AST/ALT 仍是糖尿病肾病(OR = 1.770, 95% CI, 1.002~3.127, $p = 0.044$)和大量白蛋白尿(OR = 2.471, 95% CI = 1.113~5.487, $p = 0.026$)的独立风险因素。此外, AST/ALT 比值与 ACR 的 Spearman 相关性为($r = 0.188$, $p < 0.001$), 强调了在 2 型糖尿病肾病患者

中监测 AST/ALT 比值的重要性。

此外，糖代谢异常导致的高血糖也通过多种途径激活肝脏、肾脏等器官的纤维化过程，这也是导致肝肾功能损伤的原因之一。

4.3. 纤维化

研究表明，肝脏和肾脏由于它们共享的一些病理生理过程往往导致其共同损伤，如细胞外基质的沉积所致的纤维化。特别是，肝星状细胞的激活在肝脏纤维化中起着核心作用，而类似的成纤维细胞在肾脏纤维化中也有类似作用。这些细胞在受到损伤信号的刺激后，会产生大量的细胞外基质蛋白，如胶原和纤维连接蛋白，导致组织硬化和功能障碍[22]。高血压也是导致肾脏小动脉硬化和肝脏纤维化的原因之一，肝肾功能的损失进一步影响肾小球的滤过功能和 AST、ALT 水平的升高。

因此，AST/ALT 比值常常被作为非侵入性指标评估肝纤维化的严重程度，尤其是在 NAFLD 疾病中。有研究发现，NAFLD 纤维化评分的增加，异常尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)的出现率也相应增加；特别是，当评分高于参考上限值时，患者出现异常 ACR 的概率显著增加[14]。在 Ciardullo Stefano 等人的研究表明，在 NAFLD 中，肝纤维化与白蛋白尿相关而非肝脂肪变性，且两者均与 eGFR 下降无显著关联[23]。在同一研究人群中，Liu Y 等人发现无纤维化的 NAFLD 与异常白蛋白尿的患病率无显著相关性[24]。NAFLD 的纤维化对于白蛋白尿的出现较为重要。

大量的研究表明使用非侵入性指标对 NAFLD 纤维化评估中 AST/ALT 比值较 FIB-4 指标显然较弱，Choi Jong Wook 等人的研究中，发现 AST/ALT 比值与尿白蛋白/肌酐比值(ACR)以及肾小球滤过率(eGFR)之间未发现显著相关性($p = 0.2276$)，在预测 CKD 方面，FIB-4 指标的表现优于 AST/ALT 比值(AUC = 0.6227, 95% CI: 0.5943~0.511) [25]。Stefano Ciardullo 等人对 2013 年至 2018 年间定期就诊的 2 型糖尿病患者进行了回顾性分析，使用 AST/ALT 比率、FIB-4、NFS 评估纤维化，将 FIB-4、AST/ALT 和 NFS 水平分为低、中、高三个等级。在使用 FLI-FIB-4 (年龄调整)方法选择转诊的病例的临床和代谢特征与整个 2 型糖尿病患者队列的临床和代谢特征进行了比较，其中 AST/ALT 比值中等和高的患者中，微量白蛋白尿、CKD、CVD 和视网膜病变的患病率更高[26]。

4.4. 炎症反应

肝脏和肾脏的炎症反应常常也是并发现象。炎症因子能够诱发细胞损伤，进而导致 AST 和 ALT 水平升高，同时也触发肾脏的炎症反应，增加尿蛋白排泄量，提高尿白蛋白/肌酐比值(ACR)。例如，核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)在人体多种组织中广泛表达，尤其在肝脏和肾脏中的表达量最为显著。Nrf2 通过与抗氧化反应元件(ARE)结合，上调多种抗氧化酶和解毒酶的表达。在野生型和 Nrf2 基因敲除小鼠的比较中指出 Nrf2 在高脂肪饮食诱导的非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和慢性肾病(CKD)中发挥共同的保护作用[27]。在 Jing Xu 等人的研究中，AST/ALT 与炎症细胞因子如白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)呈现正相关性，其中 TNF- α 在炎症过程中扮演着关键角色。TNF- α 通过调节其受体(TNFRs)在炎症反应中发挥作用，高水平的 TNFRs 进一步影响肾小球硬化、肾小球滤过率(GFR)下降和足细胞退化过程。因此，AST/ALT 的升高通过影响 TNF- α 水平，进一步参与炎症过程的调控，从而加剧蛋白尿、增加 ACR 水平[21]。

4.5. 蛋白质代谢紊乱

除了上述因素，肝脏和肾脏在蛋白质代谢过程中均发挥着关键作用。肝功能下降可能导致体内蛋白质代谢异常，从而影响尿蛋白的排泄。肝脏通过合成和分解蛋白质来调节血浆蛋白水平，而肾脏则通过滤过和重吸收过程来调节尿液中的蛋白质含量。当肝功能受损时，可能会导致血清蛋白质水平异常，进

而影响尿蛋白的排泄，导致尿白蛋白/肌酐比率(ACR)的升高。然而，目前尚缺乏研究来直接探讨白蛋白导致肝脏功能与 ACR 之间的关联，这一领域将成为未来研究的重点。

然而，这些相关性并非绝对，因为疾病类型、病程阶段、个体差异等多种因素都可能影响这种关联的强度和方向。因此，深入探究氨基转移酶比值(AAR)与尿白蛋白/肌酐比值(ACR)在不同疾病条件下的动态变化，对于我们更准确地评估疾病的进展和预后具有重要意义，这也为临床决策提供了更为精确的依据。未来的研究可能需要结合其他生物标志物和影像学检查，以进一步揭示这两个指标之间的复杂关系。

5. AAR 与 ACR 两者联合的临床应用

综上所述，在临床实践中，AST/ALT 比值与尿白蛋白/肌酐比值(ACR)的联合使用可以为患者提供更全面的健康评估。肝脏和肾脏的损伤往往相互关联，共享病理生理过程如炎症反应、代谢紊乱和纤维化等，研究表明，这两个指标的升高与代谢综合征、心血管疾病和全因死亡率的增加有关。且既不患有代谢综合征也没有生物标志物比值升高的参与者相比，代谢综合征患者同时存在 ACR 和 AST/ALT 比值升高时，全因死亡率的风险进一步增加[15]，因此对代谢综合征患者的这两项指标的监测有助于对死亡风险的预测。以及研究表明，在日本女性中，AST/ALT 比值的降低与慢性肾脏病的显著相关[28]。另一项研究指出，即使在正常范围内，ACR 的轻微升高也与慢性肾脏病的风险增加相关[29]。因此，在具体临床应用中，我们可以通过测量 AST/ALT 比值和 ACR 来评估患者的肝脏和肾脏功能，以及更好的发现他们潜在的心血管风险、细胞损伤情况。有研究表明，代谢综合征、心血管疾病和 2 型糖尿病等患者更容易患慢性肾脏病，所以，监测两者的值联合使用既可以早期筛查慢性肾脏病的早期危险因素，又可以改善患者的肝肾结局。

6. 小结

在本综述中，我们详尽探讨了氨基转移酶比值(AAR)与尿白蛋白/肌酐比值(ACR)之间各种相关性联系。研究显示，在不同的病理机制下，这些生物标志物之间的关联性各异。我们还回顾了两者作用的相关机制导致的损伤结果，包括 NAFLD、2 型糖尿病、代谢综合征等。这些发现为理解这两个生物标志物相互关联的潜在原因提供了新的视角，并为未来的研究奠定了基础。此外，我们还讨论了这些生物标志物在临床实践中的潜在应用，认为综合考虑这两者将为疾病诊断提供新的视角，并可能影响未来的诊断和治疗策略。总的来说，AAR 和 ACR 两者的相关性联系作为疾病生物标志物的研究，将为我们提供了宝贵的信息，有助于更好地理解和管理多种健康状况。

参考文献

- [1] Akbuğa, K., Yayla, K.G. and Yayla, Ç. (2022) Evaluation of the Relationship between Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase Ratio and Coronary Slow-Flow Phenomenon. *Biomarkers in Medicine*, **16**, 783-789. <https://doi.org/10.2217/bmm-2022-0028>
- [2] 田蕊萍, 李伟, 王琰, 等. 尿白蛋白/肌酐比值与缺血性脑卒中关系的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2020, 20(6): 444-449.
- [3] Yang, Z., Fu, Y., Wei, X., Fu, B., Huang, J., Zhang, G., *et al.* (2023) Optimal Threshold of Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio (UACR) for Predicting Long-Term Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality. *International Urology and Nephrology*, **55**, 1811-1819. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03499-z>
- [4] Oshima, M., Neuen, B.L., Li, J., Perkovic, V., Charytan, D.M., de Zeeuw, D., *et al.* (2020) Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 2925-2936. <https://doi.org/10.1681/asn.2020050723>
- [5] Wang, J., Wang, Y., Li, Y., Hu, Y., Jin, L., Wang, W., *et al.* (2022) High Normal Urinary Albumin-Creatinine Ratio Is Associated with Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, HTN with T2DM, Dyslipidemia, and Cardiovascular Diseases in the Chinese Population: A Report from the REACTION Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 864562.

- <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.864562>
- [6] De Ritis, F., Coltorti, M. and Giusti, G. (1957) An Enzymic Test for the Diagnosis of Viral Hepatitis: The Transaminase Serum Activities. *Clinica Chimica Acta*, **2**, 70-74. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(57\)90027-x](https://doi.org/10.1016/0009-8981(57)90027-x)
- [7] Botros, M. and Sikaris, K.A. (2013) The de Ritis Ratio: The Test of Time. *Clinical Biochemist Reviews*, **34**, 117-130.
- [8] Ferrannini, G., Rosenthal, N., Hansen, M.K. and Ferrannini, E. (2022) Liver Function Markers Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in the CANVAS Program. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01558-w>
- [9] Chen, W., Wang, W., Zhou, L., Zhou, J., He, L., Li, J., et al. (2022) Elevated AST/ALT Ratio Is Associated with All-cause Mortality and Cancer Incident. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24356. <https://doi.org/10.1002/jcla.24356>
- [10] Ferrè, S., Storfer-Isser, A., Kinderknecht, K., Montgomery, E., Godwin, M., Andrews, A., et al. (2023) Fulfillment and Validity of the Kidney Health Evaluation Measure for People with Diabetes. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, **7**, 382-391. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2023.07.002>
- [11] Tuttle, K.R., Brosius, F.C., Cavender, M.A., Fioretto, P., Fowler, K.J., Heerspink, H.J.L., et al. (2020) SGLT2 Inhibition for CKD and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes*, **70**, 1-16. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0040>
- [12] 崔健, 夏青, 周茜宁. 尿白蛋白/肌酐比值与 2 型糖尿病慢性并发症关系的研究进展[J]. 医学综述, 2023, 29(24): 5765-5768.
- [13] Zou, Y., Zhao, L., Zhang, J., Wang, Y., Wu, Y., Ren, H., et al. (2022) Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Increases the Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Biopsy-Confirmed Diabetic Nephropathy: A Propensity-Matched Cohort Study. *Acta Diabetologica*, **60**, 225-233. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01978-w>
- [14] Cao, Y., Deng, Y., Wang, J., Zhao, H., Zhang, J. and Xie, W. (2021) The Association between NAFLD and Risk of Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **12**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/20406223211048649>
- [15] Oye-Somefun, A., Kuk, J.L. and Ardern, C.I. (2021) Associations between Elevated Kidney and Liver Biomarker Ratios, Metabolic Syndrome and All-Cause and Coronary Heart Disease (CHD) Mortality: Analysis of the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02160-w>
- [16] Zhao, L., Cheng, J., Chen, Y., Li, Q., Han, B., Chen, Y., et al. (2017) Serum Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase Ratio Is One of the Best Markers of Insulin Resistance in the Chinese Population. *Nutrition & Metabolism*, **14**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0219-x>
- [17] Simental-Mendía, L.E., Rodríguez-Morán, M., Gómez-Díaz, R., Wachter, N.H., Rodríguez-Hernández, H. and Guerrero-Romero, F. (2017) Insulin Resistance Is Associated with Elevated Transaminases and Low Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase Ratio in Young Adults with Normal Weight. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **29**, 435-440. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000811>
- [18] Yilmaz, Y., Alahdab, Y.O., Ozdogan, O. and Dolar, E. (2009) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Microalbuminuria in Non-Diabetic Patients: Role of Insulin Resistance. *Internal Medicine Journal*, **39**, 709-710. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02029.x>
- [19] Kobayashi, H., Tokudome, G., Hara, Y., Sugano, N., Endo, S., Suetsugu, Y., et al. (2009) Insulin Resistance Is a Risk Factor for the Progression of Chronic Kidney Disease. *Clinical Nephrology*, **71**, 643-651. <https://doi.org/10.5414/cnp71643>
- [20] Moh, M.C., Pek, S.L.T., Sze, K.C.P., Low, S., Subramaniam, T., Ang, K., et al. (2023) Associations of Non-Invasive Indices of Liver Steatosis and Fibrosis with Progressive Kidney Impairment in Adults with Type 2 Diabetes. *Acta Diabetologica*, **60**, 827-835. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02058-3>
- [21] Xu, J., Shi, X. and Pan, Y. (2021) The Association of Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase Ratio with Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **14**, 3831-3837. <https://doi.org/10.2147/dms0.s330741>
- [22] Wynn, T.A. and Ramalingam, T.R. (2012) Mechanisms of Fibrosis: Therapeutic Translation for Fibrotic Disease. *Nature Medicine*, **18**, 1028-1040. <https://doi.org/10.1038/nm.2807>
- [23] Ciardullo, S., Ballabeni, C., Trevisan, R. and Perseghin, G. (2021) Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography Is Independently Associated with Albuminuria in the General United States Population. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 866-872. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.02.010>
- [24] Liu, Y., Chai, S. and Zhang, X. (2023) Effect of MAFLD on Albuminuria and the Interaction between MAFLD and Diabetes on Albuminuria. *Journal of Diabetes*, **16**, e13501. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13501>

-
- [25] Choi, J.W., Lee, C.H. and Park, J. (2019) Comparison of Laboratory Indices of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for the Detection of Incipient Kidney Dysfunction. *PeerJ*, **7**, e6524. <https://doi.org/10.7717/peerj.6524>
- [26] Ciardullo, S., Muraca, E., Perra, S., Bianconi, E., Zerbini, F., Oltolini, A., *et al.* (2020) Screening for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Using Non-Invasive Scores and Association with Diabetic Complications. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **8**, e000904. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000904>
- [27] Wang, C., Cui, Y., Li, C., Zhang, Y., Xu, S., Li, X., *et al.* (2013) Nrf2 Deletion Causes “Benign” Simple Steatosis to Develop into Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice Fed a High-Fat Diet. *Lipids in Health and Disease*, **12**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-12-165>
- [28] Ochiai, H., Shirasawa, T., Yoshimoto, T., Nagahama, S., Watanabe, A., Sakamoto, K., *et al.* (2020) Elevated Alanine Aminotransferase and Low Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase Ratio Are Associated with Chronic Kidney Disease among Middle-Aged Women: A Cross-Sectional Study. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 471. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02144-6>
- [29] Tang, W., Hung, W., Wang, C., Wu, C., Hsuan, C., Yu, T., *et al.* (2022) The Lower Limit of Reference of Urinary Albumin/Creatinine Ratio and the Risk of Chronic Kidney Disease Progression in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 858267. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.858267>