



Trabajo de revisión

Gamma-glutamyltransferasa y enfermedad cardiovascular

Gamma-glutamyltransferase and cardiovascular disease

Ela María Céspedes Miranda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9204-0995>

Roger Rodríguez Guzmán¹ <https://orcid.org/0000-0002-1430-1272>

Niurelkis Suárez Castillo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8675-9477>

¹Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: elaces@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Céspedes Miranda EM, Rodríguez Guzmán R, Suárez Castillo N. Gamma-glutamyltransferasa y enfermedad cardiovascular. Arch Hosp Calixto García. 2019;7(2):260-73. Acceso: 00/mes/19. Disponible en: (copiar y pegar URL del sitio donde abrió el archivo)

RESUMEN

Introducción: La actividad sérica de la enzima gamma-glutamyltransferasa es un biomarcador de enfermedades hepato biliares. Se ha sugerido que esta enzima se asocia también al riesgo y mortalidad vascular. En este contexto los autores se propusieron analizar evidencias que fundamentan el papel de la gamma-glutamyltransferasa en el riesgo y la enfermedad cardiovascular. Se consultaron las bases bibliográficas de acceso a través de Infomed (PubMed, Scielo) y se seleccionaron 41 artículos que

ofrecieron información en relación con las características estructurales y funcionales de la enzima, su relación con la aterosclerosis, con eventos cardiovasculares y con el riesgo vascular.

Objetivo: Evaluar evidencias que fundamentan el papel de la gamma-glutamyltransferasa en el riesgo y la enfermedad cardiovascular.

Características estructurales y funcionales de la enzima gamma-glutamyltransferasa

La enzima es una glicoproteína asociada a las membranas celulares que contribuye a mantener la defensa antioxidante. Este metabolito puede generar un radical libre con acción prooxidante, y un papel significativo en la evolución y desestabilización de la placa aterosclerótica. La actividad gamma-glutamyltransferasa es relevante en los estudios de evaluación de riesgo, morbilidad y mortalidad cardiovascular, de manera que la determinación de la actividad de esta enzima puede mejorar los criterios tradicionales en la predicción del riesgo de mortalidad y de morbilidad en estas enfermedades.

Gamma-glutamyltransferasa y aterosclerosis: La aterosclerosis es la causa de las enfermedades vasooclusivas del corazón.

Conclusiones: La determinación de la actividad de esta enzima puede mejorar los criterios tradicionales en la predicción del riesgo de mortalidad y de morbilidad por enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: gamma-glutamyltransferasa; enfermedad cardiovascular; riesgo vascular.

ABSTRACT

Introduction: The serum activity of the enzyme gamma-glutamyltransferase is a biomarker of hepatobiliary diseases. It has been suggested that this enzyme also associates to the risk and vascular mortality. In this context the authors intended to analyze evidences that base the paper of the gamma-glutamyltransferase in the risk and the cardiovascular diseases. The bibliographical bases of access were consulted by means of Infomed (PubMed, Scielo) and 41 articles were selected that offered information in connection with the structural and functional characteristics of the enzyme, their relationship with the atherosclerosis, with cardiovascular events and with the vascular risk.

Objective: To evaluate evidences that bases the role of the gamma-glutamyl transferase in the risk of the cardiovascular diseases.

Structural and functional characteristic of the enzyme Gamma-glutamyltransferase

The enzyme is a glycoprotein associated to the cellular membranes that contributes to maintain the anti-oxidant defense. This metabolite can generate a radical free with action pro-oxidant, and a significant paper in the evolution and desestabilization of the atherosclerotic lesion. The activity gamma-glutamyltransferase is relevant in evaluation of cardiovascular risk, morbidity and mortality, so that the



determination of the activity of this enzyme can improve the traditional approaches in the prediction of the risk of mortality and of morbidity in these diseases.

Gamma-glutamyltransferase and atherosclerosis: The atherosclerosis is the cause of the vaso-occlusive illnesses of the heart.

Conclusions: The determination of the activity of this enzyme can improve the traditional approaches in the prediction of the risk of mortality and of morbidity for cardiovascular diseases.

Keywords: gamma-glutamyltransferase; cardiovascular disease; vascular risk.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte en Cuba y por tanto, un problema de salud. La tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades de corazón fue creciendo paulatinamente en la medida en que aumentaba la esperanza de vida. En el 2018, la tasa de mortalidad por enfermedades del corazón fue de 228,2 x 100 000 habitantes, superior a 181,1 x 100 000 habitantes que se reportó en el año 2000.⁽¹⁾

Se han descrito numerosos factores de riesgo vascular. El análisis del comportamiento de siete factores en particular ha permitido utilizar el concepto “salud cardiovascular”. Estos factores incluyen: tabaquismo, índice de masa corporal, actividad física, dieta, colesterol total, presión sanguínea y glucosa plasmática en ayunas.⁽²⁾ Sin embargo, en todos los casos con diagnóstico de enfermedad cardiovascular no se identifica un factor de riesgo clásico, en particular en adultos jóvenes.

En la fisiopatogenia de estas enfermedades son relevantes los cambios hemodinámicos de la pared arterial que favorecen el estrés oxidativo. En este contexto se estudian posibles biomarcadores, como la actividad de la gamma-glutamyltransferasa (GGT), enzima que interviene en el catabolismo del glutatión, el principal componente tiol no proteico del sistema de defensa antioxidante de las células.⁽³⁾

La actividad de la gamma-glutamyltransferasa se determina con gran frecuencia como parte de los estudios de química sanguínea; sin embargo, solo se reconoce su utilidad diagnóstica como marcador sensible de enfermedad hepatobiliar y de intoxicación alcohólica. En la actualidad se discute el papel de esta enzima en función del riesgo vascular, teniendo en cuenta la demostración de su capacidad predictiva en estudios de morbilidad y mortalidad cardiovascular y su asociación con factores de riesgo



clásicos. De hecho también se considera por algunos autores que la propia actividad de la enzima gamma-glutamilttransferasa es un factor de riesgo cardiovascular.^(4,5,6)

Los autores se proponen evaluar evidencias que fundamenten el papel de la gamma-glutamilttransferasa en el riesgo y la enfermedad cardiovascular.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LA ENZIMA GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA

La enzima gamma-glutamilttransferasa o gamma-glutamilttranspeptidasa (*E.C.2.3.2.2*) es una glicoproteína dimérica que se encuentra hacia el lado externo de las membranas de la mayoría de las células eucariotas. Esta proteína es codificada por una familia multigénica que se localiza en el cromosoma 22.⁽⁵⁾

La actividad de la gamma-glutamilttransferasa (GGT) fue notificada como particularmente alta en tejidos con funciones secretoras y absortivas como el riñón, el sistema biliar, el intestino y el epidídimo, aunque la mayor parte de la GGT del suero humano deriva del tejido hepático.^(7,8) En este contexto, se reconoce su utilidad diagnóstica como marcador sensible de enfermedad hepatobiliar o de disfunción hepática asociada con el consumo de alcohol.

La gamma-glutamilttransferasa contribuye a mantener la defensa antioxidante al estar involucrada en el metabolismo del glutatión, uno de los principales antioxidantes de los sistemas biológicos. El glutatión interviene en la protección contra el estrés oxidativo, los mecanismos de destoxificación, la proliferación celular, la fibrogénesis, el metabolismo del óxido nítrico, el almacenamiento y transporte de la cisteína, y la apoptosis celular.^(9,10,11)

La síntesis del glutatión se produce en el citosol de las células desde donde es transportado a otros compartimentos como la mitocondria, el núcleo y el retículo endoplásmico, siendo el principal determinante del ambiente de óxido reducción. El glutatión es transportado hacia fuera de la célula y su catabolismo ocurre en el espacio extracelular, sobre la superficie de las células que expresan GGT.^(10,11,12) En este proceso la enzima cataliza la degradación del glutatión a glutamato y al dipéptido cisteinil-glicina; quien puede reducir al hierro y generar un radical libre con acción prooxidante (Fig. 1).



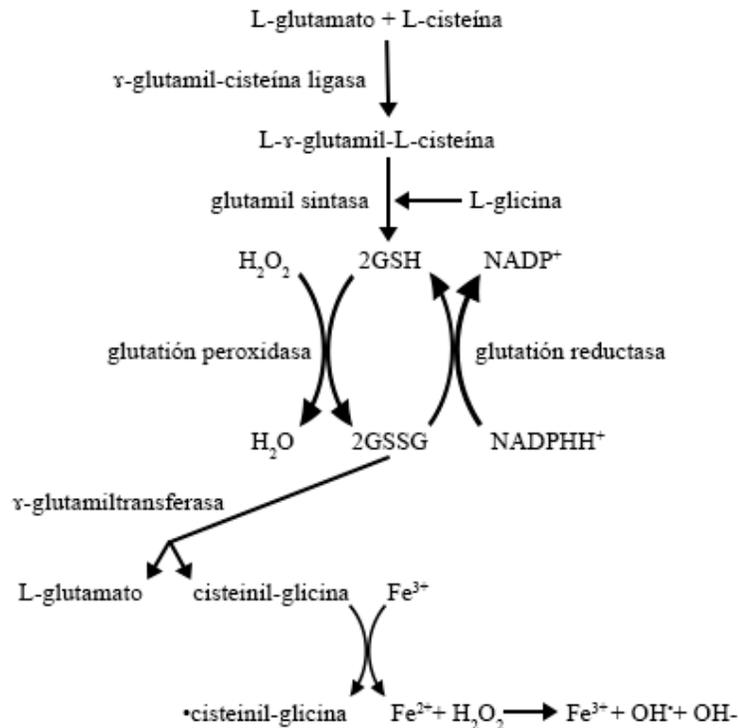


Fig. 1. Metabolismo del glutatión y actividad de la gamma-glutamyltransferasa. Modificado de acuerdo a autores acotados en las referencias.⁽²⁰⁾

GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado, H₂O₂: peróxido de hidrógeno; OH[•]: radical hidroxilo; NADP⁺/NADPHH⁺: nicotinamín adenín dinucleótido fosfato oxidado/reducido.

El dipéptido puede ser transformado por las dipeptidasas en cisteína y glicina. La disponibilidad de cisteína se emplea por las células como precursor en la síntesis intracelular del propio glutatión.⁽¹²⁾ Por tanto, la GGT contribuye al mantenimiento de las concentraciones fisiológicas del glutatión en el citoplasma y a la defensa celular contra el estrés oxidativo. Sin embargo, en presencia de niveles altos de GGT se puede producir daño celular, con la liberación de metales que pueden desencadenar efectos prooxidantes, como la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.⁽⁸⁾

La gamma-glutamyltransferasa se considera un marcador de estrés oxidativo (EO).⁽¹³⁾ El EO se expresa por un desbalance entre especies reactivas de alto potencial oxidante, y los sistemas antioxidantes, a favor de las primeras, con alteraciones o no en la relación estructura y función de los diferentes niveles de organización biológica, en la expresión génica y en vías específicas de señalización y control redox de la célula.⁽³⁾

Se reconoce al EO como un mecanismo general de daño celular asociado a la fisiopatología primaria o a la evolución de enfermedades, entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo vascular. En consecuencia, los niveles plasmáticos de la enzima pueden reflejar el

desarrollo de eventos cardiovasculares como expresión de la aterosclerosis, eventos que involucran al estrés oxidativo como mecanismo fisiopatológico.

GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA Y ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es la causa de las enfermedades vasooclusivas del corazón. Se considera un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular, que comienza desde las primeras etapas de la vida. Su evolución generalmente transcurre de forma silente durante décadas, etapa de relevancia para identificar factores de alto riesgo y establecer estrategias preventivas.

Las hipótesis aterogénicas tienen elementos comunes que hacen pensar en un mecanismo patogénico multifactorial. En este contexto se puede afirmar que los cambios hemodinámicos de la pared arterial favorecen la disfunción endotelial, con la consecuente alteración de la permeabilidad vascular y el incremento en la entrada y retención de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) al espacio subendotelial, donde experimentan modificaciones oxidativas debido a la exposición continua a especies reactivas oxidantes.⁽¹⁴⁾ Estas lipoproteínas modificadas por oxidación favorecen los mecanismos moleculares que participan en la formación y desarrollo de la lesión ateromatosa.

Ha sido reconocido que las lipoproteínas de baja densidad pueden coexistir con la enzima GGT dentro de la placa, donde hay hierro libre. En el medio extracelular, y es probable que también en el ateroma, el dipéptido resultante de la actividad de la enzima actúa como un reductor del hierro Fe^{3+} , con la formación del anión superóxido y de peróxido de hidrógeno.⁽⁵⁾ Estas especies reactivas del oxígeno intervienen en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, contribuyendo a los eventos oxidativos que se relacionan con la generación, la evolución y la ruptura de la placa de ateroma.

Una asociación entre la gamma-glutamyltransferasa y las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) se encontró en los estudios de *Spoto* y otros, quienes determinaron GGT y LDLox en 1038 pacientes entre 65 y 102 años. Los autores concluyen que la LDLox amplifica el efecto de la GGT que se asocia con la mortalidad en la tercera edad.⁽¹⁵⁾ Asimismo, se refiere por *Huang* que la asociación de GGT con el síndrome coronario agudo puede depender de los niveles de LDLox, independientemente de la presencia de factores de riesgo clásicos.⁽¹⁶⁾ Este hecho está a favor de la participación de los mecanismos oxidativos que incluyen a la gamma-glutamyltransferasa en la patogenia de la enfermedad cardiovascular.

Se ha reportado el hallazgo de la gamma-glutamyltransferasa en células espumosas y en placas ateroscleróticas cerebrales, carotídeas y coronarias identificadas en autopsias, así como en endoarterectomías de pacientes fallecidos.⁽¹⁷⁾ En el estudio de *Celik* y otros se encontró mayor actividad GGT en personas con placas ateroscleróticas coronarias en relación con los que no las presentaron.⁽¹⁸⁾



La generación de especies reactivas del oxígeno, los productos de oxidación y el desbalance oxidativo asociado con la actividad catalítica de la enzima gamma-glutamyltransferasa al parecer desempeñan un papel significativo en la evolución y desestabilización de la placa aterosclerótica, que comprenden los sucesos: apoptosis de los elementos celulares de la lesión, erosión y ruptura de la placa, agregación plaquetaria y trombosis,⁽⁶⁾ eventos que intervienen en las alteraciones cardiovasculares. De hecho la gamma-glutamyltransferasa se asocia con índices de inestabilidad de la placa.⁽⁶⁾

GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Se ha sugerido por diversos autores que la gamma-glutamyltransferasa se asocia con eventos cardiovasculares y con el riesgo de muerte por estas enfermedades.⁽¹⁹⁻²⁸⁾ En 1993, *Conigrave* y otros comunicaron el valor predictivo de la GGT en relación con la mortalidad, independientemente de la existencia de una enfermedad hepática o del consumo de alcohol.⁽¹⁹⁾

En el *British Regional Heart Study* se evaluaron 7 613 hombres durante 11,5 años y se observó que altos niveles de GGT se asociaron con todas las causas de mortalidad, en particular en pacientes con enfermedad coronaria isquémica.⁽²⁰⁾ El grupo de *Emdin* informó el valor pronóstico de la actividad GGT para muerte cardíaca e infarto no fatal en el 36 % de los pacientes con síndrome isquémico y enfermedad arterial coronaria en un seguimiento de seis años.⁽¹⁹⁾

Como resultado de un estudio cohorte con 512 990 adultos coreanos que se inició en el año 2002 y con seguimiento hasta el 2013, se sugiere que los niveles elevados de GGT incrementan la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Las asociaciones fueron más fuertes en adultos jóvenes, sin diagnóstico de factores de riesgo clásicos.⁽²¹⁾ En el metanálisis realizado por *Wang* y otros se concluye que la actividad GGT sérica -en el intervalo de referencia- se asocia positivamente con un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular.⁽²²⁾

El grupo de *Kim* considera que la elevada actividad gamma-glutamyltransferasa sérica es predictor independiente de la mortalidad a largo plazo en pacientes con infarto agudo del miocardio,⁽²³⁾ mientras que del análisis realizado por *Tu* y otros -en un estudio con 5912 pacientes chinos con accidente vascular encefálico isquémico- se concluyó que GGT se asocia con todas las causas de mortalidad cardiovascular en estos.⁽²⁴⁾ Similar resultado se obtuvo en un robusto estudio nacional que implicó a la población coreana y en el que se demostró una relación lineal de la GGT con la mortalidad, antes y después de eventos cardiovasculares, incluso independiente de los factores de riesgo clásicos.⁽²⁵⁾

Asimismo, *Kunutsor* y otros consideran que la gamma-glutamyltransferasa es un biomarcador a tener en cuenta para la predicción de la enfermedad coronaria aguda después del análisis de la actividad de la



enzima con 6969 personas sin historia de enfermedad vascular coronaria, procedentes del estudio *Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND)*.⁽²⁶⁾ De acuerdo con *Valjevac*, la actividad GGT pudiera ser utilizada en la evaluación del riesgo de infarto en pacientes con síndrome coronario.⁽²⁷⁾ Dados los resultados de una investigación reciente de la Universidad de Teherán se propone que una prueba hemática rápida de GGT pudiera predecir la presencia de enfermedad coronaria aguda.⁽²⁸⁾

Teniendo en consideración los antecedentes mencionados, se puede afirmar que la actividad GGT es relevante en los estudios de evaluación de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En este contexto también se estudia el papel de la gamma-glutamyltransferasa en los factores de riesgo vascular clásicos.

ACTIVIDAD GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA Y RIESGO VASCULAR

Se han descrito numerosos factores de riesgo aterogénico, que incluyen aquellos modificables y controlables, como: tabaquismo, índice de masa corporal, sedentarismo, colesterol total, presión sanguínea y glucosa plasmática en ayunas.⁽²⁹⁾

En diversos estudios se ha demostrado que la elevación de la GGT se asocia con mayor riesgo de ECV. En este contexto se reconoce que la GGT sérica actúa potencialmente como un indicador o factor de riesgo independiente para la predicción del riesgo cardiovascular y su evaluación.^(30,31) El grupo de *Bharani* demostró que la GGT es un marcador de riesgo cardiovascular resultado de un estudio con 200 pacientes con enfermedad coronaria aguda.⁽³²⁾

El *Framingham Offspring Study* fue uno de los primeros estudios epidemiológicos iniciados para comprobar la asociación de la GGT con el riesgo y la enfermedad cardiovascular. En este estudio prospectivo con 3451 personas durante 19 años, se demostró asociación positiva entre la GGT y el índice de masa corporal, la presión arterial, la concentración de las lipoproteínas de baja densidad, de triglicéridos y de glucosa en sangre.⁽³³⁾

Los hallazgos del Programa de Monitoreo y Promoción de Salud, en una gran población de Noruega y de un estudio prospectivo con 7 613 hombres británicos de edad media seguidos durante 11,5 años, demuestran la asociación entre el nivel de GGT y el índice de masa corporal, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica, la enfermedad isquémica preexistente, el tabaquismo, el colesterol total y la glucosa en sangre.^(34,35) *Bonnet* reconoce la asociación de la enzima con el riesgo de hipertensión arterial, asociación que se observa más fuerte en personas obesas⁽³⁶⁾ y *Lee* en su estudio *Korea National Health and Nutrition Examination Survey* refiere que los niveles de GGT se asocian con los principales factores de riesgo como la Diabetes mellitus en pacientes hipertensos.⁽³⁷⁾



La identificación de varias condiciones de riesgo vascular en un paciente conduce al diagnóstico de síndrome metabólico. Este síndrome puede promover el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. En el metanálisis realizado por *Kunutsor* y otros fue relevante la asociación positiva de los niveles GGT con el riesgo de síndrome metabólico,⁽³⁸⁾ resultado similar al de *Liu* y otros en relación con la actividad de la enzima en personas adultas mayores.⁽³⁹⁾ *Xu* y otros reportaron un incremento del riesgo de síndrome metabólico con la mayor actividad de GGT en un estudio longitudinal con 5404 personas, después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo e índice de masa corporal,⁽⁴⁰⁾ mientras que *Simao* confirma que GGT es un fuerte predictor de síndrome metabólico.⁽⁴¹⁾

La asociación de la actividad gamma-glutamyltransferasa con los factores de riesgo vascular se verifica en el estudio nacional en China mencionado previamente, en el que se incluyeron 22897 personas. Los resultados demostraron una asociación entre los niveles elevados de la enzima y la prevalencia de los factores de riesgo.⁽³¹⁾

Teniendo en cuenta los hallazgos que se comentan, los criterios de análisis del riesgo vascular en las poblaciones podrían complementarse con la determinación de la actividad de la enzima gamma-glutamyltransferasa.

CONCLUSIONES

Dadas las evidencias epidemiológicas que relacionan a la gamma-glutamyltransferasa con las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo, la determinación de la actividad de esta enzima puede mejorar los criterios tradicionales en la predicción del riesgo de mortalidad y de morbilidad por enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2019.
2. Bi Y, Jiang Y, He J, Xu Y, Wang L, Xu M, et al. Status of cardiovascular health in Chinese adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1013-25. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.044. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25766949>
3. Margaritelis NV, Cobley JN, Paschalis V, Veskokouk AS, Theodorou AA, Kyparos A, et al. Going retro: Oxidative stress biomarkers in modern redox biology. *Free Radic Biol Med*. 2016 [cited 2016 Feb 17];98:2-12. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.005. Available from:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Going+retro%3A+Oxidative+stress+biomarkers+in+morden+redox+biology>

4. Bulusu S, Sharma M. What does serum γ -glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker? *Ann Clin Biochem*. 2016 [cited 2015 Jul 2];53(Pt-3):312-32.

doi.org/10.1177/0004563215597010. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=What+does+serum+%CE%B3-glutamyltransferase+tell+us+as+a+cardiometabolic>

5. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyltransferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2016 [cited 2018 Jan 9];4(24):481. doi: 10.21037/atm.2016.12.27. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ndrepepa.+Annals+of+Translational+Medicine>

6. Ndrepepa G, Collieran R, Kastrati A. Gamma-glutamyltransferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 2018 [cited 2017 Nov 23];476:130-8. doi:

10.1016/j.cca.2017.11.026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29175647>

7. Fornaciari, Fierabracci V, Corti A, AzizElawadi H, Lorenzini E, Emdin M, et al. Gamma-glutamyltransferase fractions in human plasma and bile: characteristic and biogenesis. *PLoS One*. 2014 [cited 2014 Feb 12];9(2):e88532. doi: 10.1371/journal.pone.0088532. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922898/pdf/pone.0088532.pdf>

8. Koenig G, Senef S. Gamma-glutamyltransferase: A predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk. *Dis Markers*. 2015 [cited 2015 Oct 12];2015:818570. doi:

10.1155/2015/818570. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620378/pdf/DM2015-818570.pdf>

9. Robaczewska J, Kedziora-Kornatowska K, Kozakiewicz M, Zary-Sikorska E, Pawluk H, Pawlitzak W, et al. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2016 [cited 2016 Jun 6];67(3):331-7. Available from:

http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/06_16/pdf/331_06_16_article.pdf

10. Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol*. 2014 [cited 2014 Aug 26];5:196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144092/pdf/fphar-05-00196.pdf>

11. Oda K, Kikuchi E, Kuroda E, Yamada C, Okuno C, Urata N, et al. Uric acid, ferritin and γ -glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 [cited 2019 Abr 8];64(2):124-8. doi: 10.3164/jcfn.1823 Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436039/pdf/jcfn18-23.pdf>

12. Seo Y, Aonuma K. Gamma-glutamyltransferase as a risk biomarker of Cardiovascular Disease - Does it have another face? *Circ J*. 2017 [cited 2018 Jan 03];25;81(6):783-5. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0409. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/81/6/81_CJ-17-0409/pdf-char/



13. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma-glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res.* 2004;38(6):535-9.
14. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and oxidative stress: mechanisms and management in elderly. *Antioxid Redox Signal.* 2017 [cited 2017 Oct 31];27(14):1083-124. doi:10.1089/ars.2016.6963. Available from: https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/ars.2016.6963?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
15. Spoto B, Mattace-Raso F, Sijbrands EJ, D'Arrigo G, Tripepi G, Volpato S, et al. Oxidized LDL, Gamma-glutamyltransferase and adverse outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2017 [cited 2018 Dic 14];65(4):e77-e82. doi: 10.1111/jgs.14566. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407291/pdf/nihms806561.pdf>
16. Huang Y, Luo J, Liu X, Wu Y, Yang Y, Li W. Gamma-glutamyltransferase and risk of acute coronary syndrome in young Chinese patients: A case-control study. *Dis Markers.* 2018 [cited 2018 Dic 15];2018:2429160. doi: 10.1155/2018/2429160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139227/pdf/DM2018-2429160.pdf>
17. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J.* 2006 [citado 2018 Jan 3];27(18):2145-6. doi:10.1093/eurheartj/ehl151. Available from: <https://watermark.silverchair.com/ehl151.pdf>
18. Celik O, Cakmak HA, Satilmis S, Gungor B, Akin F, Ozturk D, et al. The relationship between gamma-glutamyltransferase levels and coronary plaque burdens and plaque structures in young adults with coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol.* 2014 [cited 2015 Abr 7];37(9):552-7. doi: 10.1002/clc.22307. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/clc.22307>
19. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation.* 2005 [cited 2018 Jan 3];112(14):2078-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571919. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571919>
20. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyltransferase: A novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol.* 2010;13(1):36-41. doi: 10.1111/j.1751-7141.2009.00054 [cited 2018 Jan 14]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1751-7141.2009.00054.x>
21. Yi SW, Lee SH, Hwang HJ, Yi JJ. Gamma-glutamyltransferase and cardiovascular mortality in Korean adults: A cohort study. *Atherosclerosis.* 2017; [cited 2018 Jan 3] 265:102-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.028. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881267>
22. Wang J, Zhang D, Huang R, Li X, Huang W. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular mortality: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2017 [citado 2018



- Jan 3];12(2):e0172631. doi: 10.1371/journal.pone.0172631. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322906/pdf/pone.0172631.pdf>
23. Kim JG, Chang K, Choo EH, Lee JM, Seung KB. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2018 [cited 2018 Dic 14];97(29):e11393. doi: 10.1097/MD.00000000000011393. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086492/pdf/medi-97-e11393.pdf>
24. Tu WJ, Liu Q, Cao JL, Zhao SJ, Zeng XW, Deng AJ. γ -Glutamyltransferase as a risk factor for all-cause or cardiovascular disease mortality among 5912 Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017 [cited 2018 Dic 14];48(10):2888-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017776. Available from:
https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.117.017776?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
25. Choi KM, Han K, Park S, Chung HS, Kim NH, Yoo HJ, et al. Implication of liver enzymes on incident cardiovascular diseases and mortality: A nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2018 [cited 2018 Dic 14];8(1):3764. doi:10.1038/s41598-018-19700-8. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830612/pdf/41598_2018_Article_19700.pdf
26. Kunutsor SK, Bakker SJ, Kootstra-Ros JE, Gansevoort RT, Dullaart RP. Circulating gamma-glutamyltransferase and prediction of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2015 [cited 2018 Jan 3];238(2):356-64. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.045. Available from:
https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0021915014016670.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
27. Valjevac A, Rebic D, Hamzic-Mehmedbasic A, Sokolovic E, Horozic D, Vanis N, et al. The value of gamma-glutamyltransferase in predicting myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome. *Future Cardiol*. 2018 [cited 2018 Ene 3];14(1):37-45. doi: 10.2217/fca-2017-0033. Available from:
<https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fca-2017-0033>
28. Sheikh M, Tajdini M, Shafiee A, Anvari M, Jalali A, Poorhosseini H, et al. Association of serum gamma-glutamyltransferase and premature coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2017 [cited 2018 Ene 3];25:439-45. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513996/pdf/12471_2017_Article_964.pdf
29. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, et al. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyltranspeptidase enzyme activity. *Circulation*. 2004;109:1440.
30. Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and mortality due to cardiovascular disease in Japanese men and women. *J Atheroscler Thromb*. 2016 [cited 2018 Dic 14];23(7):792-9. doi: 10.5551/jat.32698. Available from:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/23/7/23_32698/pdf/-char/
31. Li DD, Xu T, Cheng XQ, Wu W, Ye YC, Guo XZ, et al. Serum Gamma-glutamyltransferase levels are associated with cardiovascular risk factors in China: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep*.



- 2018 [cited 2018 Dic 14];8(1):16533. doi:10.1038/s41598-018-34913-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224435/>
32. Bharani V, Ramesh V, Rao RN, Tewari S. Evaluation of gamma-glutamyltransferase as a marker of cardiovascular risk, in 200 angiographically proven coronary artery disease patients. *Indian Heart J.* 2017 [cited 2018 Ene 3];69(3):325-7. doi: 10.1016/j.ihj.2017.03.010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485402/pdf/main.pdf>
33. Franzini M, Fornaciari I, Rong J, Larson MG, Passino C, Emdin M, et al. Correlates and reference limits of plasma Gamma-glutamyltransferase fractions from the Framingham Heart Study. *Clin Chim Acta.* 2013 [cited 2019 May 13];18:417:19-25. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154585/pdf/nihms-609045.pdf>
34. Nilssen O, Førde OH. Seven-year Longitudinal Population Study of Change in Gamma-glutamyltransferase: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):787-92.
35. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol.* 1995;142(7):699-708.
36. Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, Natali A, Roussel R, Petrie J, et al. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulinresistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens.* 2017 [cited 2018 Ene 3];35(3):493-500. doi: 10.1097/HJH.0000000000001204. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27984413>
37. Lee S, Kim DH, Nam HY, Roh YK, Ju SY, Yoon YJ, et al. Serum Gamma-glutamyltransferase levels are associated with concomitant cardiovascular risk factors in Korean hypertensive patients. *Medicine.* 2015 [cited 2018 Dic 12];94(50):e2171. doi: 10.1097/MD.0000000000002171. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058898/pdf/medi-94-e2171.pdf>
38. Kunutsor SK, Apekey TA, Seddoh D. Gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome risk: a systematic review and dose-response. *Int J Clin Pract.* 2015 [cited 2018 Dic 15];69(1):136-44. doi: 10.1111/ijcp.12507. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.12507>
39. Liu CF, Zhou WN, Lu Z, Wang XT, Qiu ZH. The associations between liver enzymes and the risk of metabolic syndrome in the elderly. *Exp Gerontol.* 2018 [cited 2018 Ene 3];106:132-6. doi: 10.1016/j.exger.2018.02.026. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556517306101>
40. Xu Y, Bi YF, Xu M, Huang Y, Lu WY, Gu YF, et al. Cross-sectional and longitudinal association of serum alanine aminotransaminase and γ -glutamyltransferase with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese people. *J Diabetes.* 2011 [cited 2018 Ene 3];3(1):38-47. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00111.x. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1753-0407.2010.00111.x>
41. Simão AN, Dichi JB, Barbosa DS, Cecchini R, Dichi I. Influence of uric acid and gamma-glutamyltransferase on total antioxidant capacity and oxidative stress in patients with metabolic



syndrome. Nutrition. 2008 [cited 2018 Jan 3];24(7-8):675-81. doi: 10.1016/j.nut.2008.03.021. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0899900708001664.pdf?locale=es_ES&searchIndex

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Recibido: 21/05/2019

Aprobado: 21/07/2019

