Artículo original
Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):337-343.

Asociación entre elevación sérica de gamma-glutamil transpeptidasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana

Relation between serum elevation of gamma-glutamyl transpeptidase and increased risk of ischemic stroke in Mexican population.

Jonathan Villanueva-Domínguez,[1] Saúl Huerta-Ramírez,[2] Dalila Huerta-Vargas,[2] Carlos Alberto Lozada-Pérez[3]

Resumen

ANTECEDENTES: Las concentraciones elevadas de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) se han asociado con el riesgo de enfermedad coronaria isquémica, diabetes mellitus tipo 2 y evento vascular cerebral.

OBJETIVO: Determinar mediante métodos estadísticos estandarizados que la elevación sérica de gamma-glutamil transpeptidasa es predictor temprano de evento vascular cerebral en la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio tipo casos y controles, con medición de GGT sérica en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas en control y pacientes crónicos con un evento cardiovascular adverso, en este caso, un evento vascular cerebral de tipo isquémico (EVC), efectuado de mayo de 2016 a julio de 2017.

RESULTADOS: Se incluyeron 74 pacientes; los pacientes con EVC tuvieron, en promedio, 17.81 U/L de GGT más que los controles ajustado por edad, con diferencia estadísticamente significativa (p = 0.038, IC95% 1.04-34.57).

CONCLUSIONES: Las concentraciones de gamma-glutamil transpeptidasa se correlacionan de manera directamente proporcional con el riesgo cardiovascular, lo que tiene gran importancia debido a que se ha demostrado que sus concentraciones séricas pueden disminuirse con medidas como dieta y ejercicio, por lo que se abre un amplio panorama para posteriores estudios que puedan reafirmar la validez de éste y hacer otros con un enfoque preventivo.

PALABRAS CLAVE: Gamma-glutamil transpeptidasa; enfermedad coronaria isquémica; diabetes mellitus; evento vascular cerebral; riesgo cardiovascular.

Abstract

BACKGROUND: Elevated levels of gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) have been associated with the risk of ischemic heart disease, diabetes mellitus and stroke.

OBJECTIVE: To determine, by means of standardized statistical methods, that the serum elevation of GGT is an early predictor of ischemic stroke in the Mexican population.

MATERIAL AND METHOD: A case-control study was conducted with measurement of serum GGT in patients with chronic-degenerative diseases without cardiovascular events and chronic patients with an adverse cardiovascular event, in this case, an ischemic stroke, done from May 2016 to June 2017.

RESULTS: A total of 74 patients were analyzed; patients with ischemic stroke presented, on average, 17.81 U/L of GGT more than controls adjusted for age, with a statistically significant difference (p = 0.038, 95%CI 1.04- 34.57).

CONCLUSIONS: GGT levels correlated directly with cardiovascular risk, which is of great importance, since it has been shown that serum levels can be reduced with measures such as diet and exercise, so that a broad panorama opens up for further studies that can reaffirm the validity of this study and do others with a preventive approach.

KEYWORDS: Gamma-glutamyl transpeptidase; Ischemic heart disease; Diabetes mellitus; Stroke; Cardiovascular risk.

[1] Residente de cuarto año.
[2] Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.
[3] Médico adscrito, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 30 de mayo 2018
Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia
Jonathan Villanueva Domínguez
j_villanuevad@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Villanueva-Domínguez J, Huerta-Ramírez S, Huerta-Vargas D, Lozada-Pérez CA. Asociación entre elevación sérica de gamma-glutamil transpeptidasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):337-343.
https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2282

ANTECEDENTES

La gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) sérica comúnmente se utiliza como marcador diagnóstico de disfunción hepática, sobre todo en el contexto del abuso en el consumo de alcohol.[1]

La GGT se localiza en la superficie externa de la mayor parte de las células y es responsable del catabolismo de glutatión por hidrólisis de su enlace de gamma-glutamil entre glutamato y cisteína, esta reacción produce fragmentos de cisteinil-glicina, que se introducen al medio intracelular por la acción de dipeptidasas localizadas en las membranas y posteriormente sus productos se utilizan como precursores para la resíntesis de glutatión.[1]

Así pues, la GGT media el metabolismo intracelular de glutatión extracelular que es un componente importante de los mecanismos antioxidantes. El glutatión se produce durante los procesos metabólicos normales y desempeña un papel esencial en la protección de las células contra el estrés oxidativo,[1] por lo que podemos afirmar que de acuerdo con la evidencia actual, la GGT puede jugar un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis, debido, además, a que se ha detectado aumento en la actividad de GGT en el interior de las placas ateromatosas a nivel carotídeo y coronario.[2]

Además, los residuos cisteinil-glicina, derivados de la hidrólisis del glutatión realizada por GGT, se han implicado en la producción de especies reactivas de oxígeno, en una reacción dependiente de hierro y ese sustrato se obtiene de los eritrocitos circulantes.[3] También se ha encontrado que esos residuos estimulan la oxidación de lipoproteínas de baja densidad *in vitro*.[2]

Estos hechos nos proporcionan las bases para sustentar la hipótesis de que la GGT tiene participación directa en los procesos oxidativos, en el contexto de la aterosclerosis y por ello juega un importante papel fisiopatológico en la aparición de eventos cardiovasculares. Estudios prospectivos han encontrado que las concentraciones séricas de GGT son útiles como predictores de mortalidad cardiovascular o de incidencia de infarto agudo de miocardio, especialmente en pacientes con aterosclerosis coronaria establecida o episodios previos de infarto agudo de miocardio.[1,4,5]

En el estudio MONICA (*Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases*) se encontró que las concentraciones de GGT sérica al inicio del seguimiento se correlacionaron de manera positiva con la incidencia de eventos coronarios agudos y muerte cardiovascular, en comparación con los sujetos que no tuvieron eventos coronarios.[5]

Otro metanálisis reportó una correlación positiva de las concentraciones séricas de GGT con enfermedad cardiovascular, en hombres y en mujeres, independientemente del consumo de alcohol.[6,7]

Asimismo, hay estudios basados en la población en los que después de la exclusión del consumo de alcohol se ha demostrado correlación positiva entre las concentraciones más altas de GGT y edad avanzada, sexo masculino, aumento de índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, sedentarismo, hipertensión, taquicardia, hiperglucemia, aumento de colesterol-LDL y disminución de las concentraciones de colesterol-HDL, hipertrigliceridemia, menopausia y el consumo de anticonceptivos orales.[8-10] En las condiciones que dan lugar a estrés celular, las concentraciones intracelulares de glutatión disminuyen, lo que induce la síntesis de la enzima GGT a fin de mantener las concentraciones preexistentes de glutatión. El aumento del estrés oxidativo eleva la exigencia de glutatión. En presencia de cantidades insuficientes de

https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2282

glutatión, el estrés oxidativo ejerce efectos más nocivos, predisponiendo a eventos cardiovasculares adversos, entre ellos, el evento vascular cerebral.[11,12]

Independiente del consumo de alcohol y la existencia de una enfermedad, se ha establecido el papel predictivo de la actividad GGT en la aparición de nuevos casos de diabetes, la hipertensión y el accidente cerebrovascular isquémico.[13-18]

De forma adicional, se ha comprobado que la elevación de GGT, en el contexto de evento vascular cerebral isquémico, también es variable de acuerdo con el territorio circulatorio afectado, es mayor cuando se afecta de manera parcial la circulación anterior, con elevación intermedia cuando se afecta la circulación posterior y la elevación es de menor magnitud en el caso de los infartos lacunares.[19]

Los puntos de corte para considerar la elevación sérica de GGT factor de riesgo cardiovascular son diferentes (16 U/L en hombres y 9 U/L en mujeres en la mayor parte de los estudios), en comparación con los valores de GGT considerados en el contexto de las hepatopatías (en promedio). No se han realizado estudios para evaluar esta asociación en población mexicana y latina, por lo que existe un gran campo de oportunidad a este respecto. Una vez que se realice este estudio, podrá evaluarse si esa relación se conserva en nuestra población y cómo difiere de los estudios existentes en población asiática, europea y norteamericana.[20,21]

La GGT es un biomarcador relativamente accesible en la mayor parte de los hospitales y centros clínicos, por lo que una vez que se encuentre validado por las guías clínicas de prevención cardiovascular, podría utilizarse como marcador de tamizaje para valorar el grado de estrés oxidativo o riesgo de eventos cardiovasculares en nuestra población y, de manera adicional, una vez ocurrido el evento adverso (en este caso particular, evento vascular isquémico) puede afirmarse, de acuerdo con la evidencia disponible hasta este momento, que también tiene valor pronóstico, por lo que el horizonte de este tema es prometedor.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la elevación sérica de gamma-glutamil transpeptidasa y la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en la población mexicana, atendida en el servicio de Medicina Interna en los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Los objetivos específicos son:

1. Identificar pacientes con evento vascular cerebral isquémico.
2. Establecer la asociación entre elevación sérica de gamma-glutamil transpeptidasa y la existencia, severidad o ambas de la isquemia cerebral en estos pacientes.
3. Estimar la correlación entre los eventos cerebrales isquémicos y distintos valores de corte de gamma-glutamil transpeptidasa.
4. Pronosticar la severidad, mortalidad o ambas, de acuerdo con los valores iniciales de gamma-glutamil transpeptidasa para aprobar su utilidad como marcador pronóstico.
5. Determinar la independencia de la asociación encontrada mediante el ajuste por variables potencialmente de confusión.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio tipo casos y controles que incluyó pacientes de uno y otro sexo, entre 42 a 86 años de edad, que ingresaron con diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico, corroborado

por tomografía simple-contrastada de cráneo, resonancia magnética simple-contrastada de cráneo (o ambas) al servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco y Hospital General de Tláhuac de mayo de 2016 a julio de 2017, de acuerdo con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión: hombres y mujeres entre 18 y 80 años; diagnóstico de evento vascular cerebral tipo isquémico corroborado por tomografía, resonancia magnética de cráneo o ambas; contar con determinación de gamma-glutamil transpeptidasa durante las primeras 24 horas de iniciados los síntomas del evento isquémico; escala de Child-Pugh A al ingreso.

Criterios de exclusión: existencia de evento vascular cerebral hemorrágico; ausencia de estudio de imagen que corrobore isquemia cerebral; diagnóstico previo de enfermedad renal crónica KDOQI 5, insuficiencia hepática Child Pugh B o C al ingreso; consumo regular de alcohol (consumo mayor a 50 gramos de alcohol más de 3 días por semana); enfermedad de la vía biliar intra o extrahepática.

Criterios de eliminación: datos insuficientes para el análisis adecuado.

RESULTADOS

Se analizaron 34 pacientes del sexo masculino (55.2%) y 42 del femenino (44.7%) con media de edad de 67.5 ± 10.8 años), peso promedio de 71.8 ± 11.7 kg), talla promedio de 158.3 ± 9.2 cm). Mediciones bioquímicas: colesterol sérico con mediana de 184 mg/dL, colesterol de alta densidad (HDL) con promedio de 34 ± 10.5 mg/dL, triglicéridos con mediana de 152 mg/dL.

Se compararon las concentraciones de gamma-glutamil transpeptidasa en ambos grupos que, una vez graficado, arrojó una distribución no normal, por lo que se utilizó U de Mann-Whitney para el análisis estadístico, que reveló que los pacientes con evento vascular cerebral (casos) tuvieron, en promedio, 17.81 U/L de gamma-glutamil transpeptidasa más que los controles ajustado por edad, con diferencia estadísticamente significativa (p = 0.038, IC95%: 1.04-34.57). **Figuras 1 a 3**

De acuerdo con nuestro análisis, los pacientes controles tuvieron una concentración mayor de triglicéridos séricos en comparación con los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico, con diferencia estadísticamente significativa (p = 0.04). **Figura 4**

DISCUSIÓN

De acuerdo con el estudio realizado y los resultados obtenidos, pudimos corroborar que las concentraciones de gamma-glutamil transpeptidasa son mayores en los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico, en comparación con pacientes con antecedentes crónico-degenerativos sin eventos cardiovasculares, con diferencia estadísticamente significativa, lo que coincide con los antecedentes teóricos presentados en este trabajo.

Sin embargo, es importante dar por sentado las limitaciones de este estudio: debido a que hay otras causas de elevación sérica de gamma-glutamil transpeptidasa (etilismo, daño hepático previo, lesión de las vías biliares intra o extrahepáticas), es importante dar el peso adecuado de este biomarcador adaptándolo siempre a las situaciones particulares de cada paciente, así como su contexto clínico. Hicimos nuestro mayor esfuerzo para minimizar esos factores de confusión por medio de los criterios de exclusión.

Sin lugar a dudas la gamma-glutamil transpeptidasa sérica es una herramienta útil como

https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2282

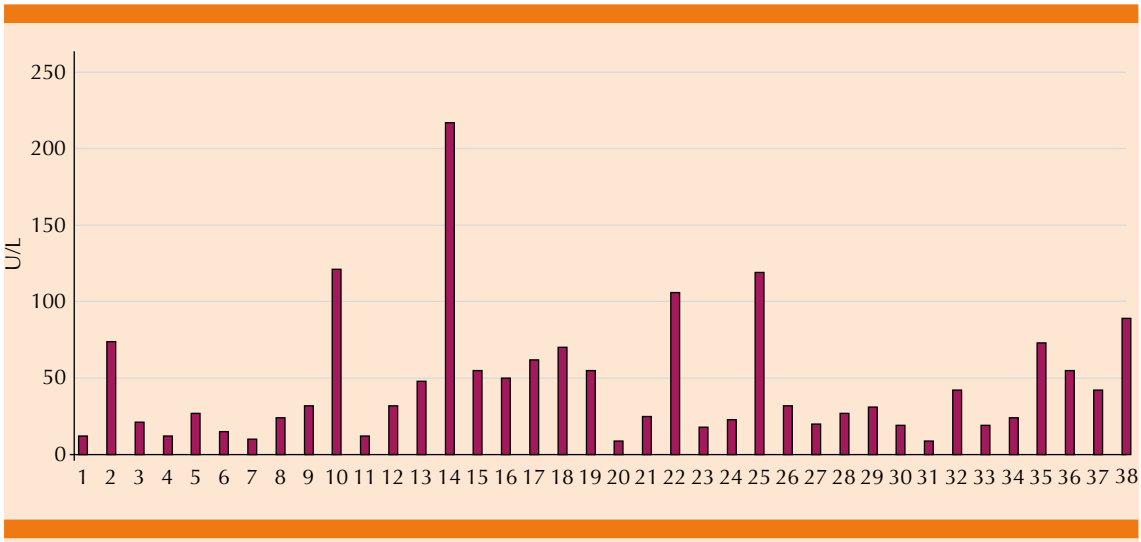

Figura 1. Concentración sérica de gamma-glutamil transpeptidasa en pacientes con evento vascular cerebral isquémico.

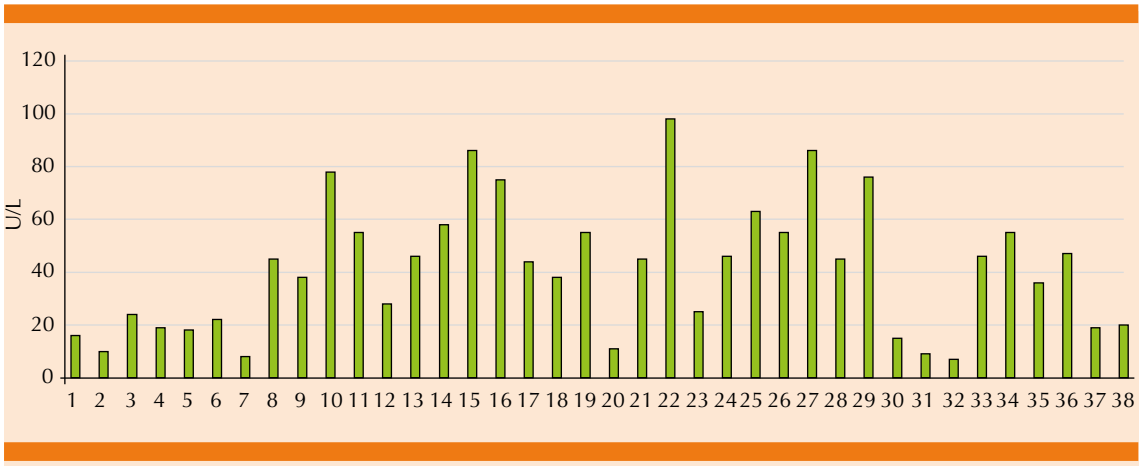

Figura 2. Concentración sérica de gamma-glutamil transpeptidasa en pacientes controles.

marcador indirecto de daño oxidativo y su importancia ha ido en incremento en los últimos años y, como prueba de ello, se pueden enunciar los múltiples trabajos e investigaciones publicados sobre el tema en países como Suecia, Finlandia, China e Inglaterra.

Algo valioso de esta investigación es que no se contaba con estudios clínicos realizados en México (o en Latinoamérica) para evaluar la asociación de la elevación de gamma-glutamil transpeptidasa sérica con evento vascular cerebral en la población general, por lo que los miembros de este trabajo esperamos que nuestro estudio sea un parteaguas a este respecto, ya que la gamma-glutamil transpeptidasa es un biomarcador barato, accesible en la mayor parte de las unidades médicas de segundo y tercer nivel, así

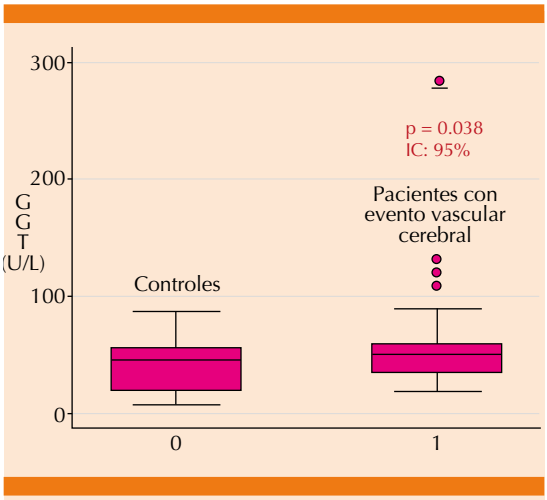

Figura 3. Análisis entre la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) en casos y controles. Como se observa, en los pacientes con evento vascular cerebral, la GGT muestra concentraciones mayores con diferencia estadísticamente significativa.

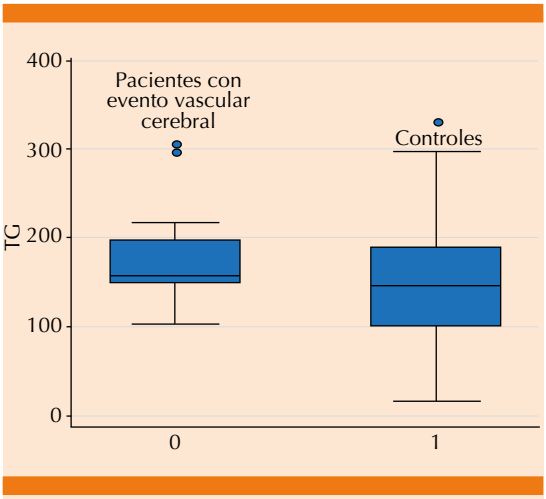

Figura 4. Contrario a lo que pudiera esperarse, en nuestro universo de estudio, los pacientes con evento vascular cerebral tuvieron menores concentraciones de triglicéridos séricos en comparación con los controles.

como con una metodología de medición sencilla y con resultados rápidos una vez que se solicita la prueba.

La perspectiva es realizar mediciones de gamma-glutamil transpeptidasa en población general para verificar si su aumento guarda relación con otras afecciones ya conocidas de riesgo cardiovascular, como la obesidad, el sedentarismo, los antecedentes heredofamiliares de eventos cardiovasculares, la dislipidemia, la hiperuricemia, entre otros, por lo que alentamos el desarrollo de protocolos de investigación con este enfoque.

Algo curioso de nuestro estudio es que, contrario a lo que pudiera esperarse, los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico tuvieron concentraciones de triglicéridos menores que los pacientes controles, algunos de estos pacientes consumían estatinas y fibratos, por lo que sería interesante estudiar si las concentraciones de lípidos modificados farmacológicamente ejercen alguna influencia negativa en el endotelio y, en consecuencia, en la aparición de eventos isquémicos agudos (cardiacos o cerebrales).

REFERENCIAS

1. Whitfield JB. Gamm-glutamyltransferase. Crit Rev Clin Lab Sci 2001;38:263-355.
2. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, et al. Gamma-glutamyl-transpeptidase-dependent iron reduction an LDL oxidation: A potential mechanism in atherosclerosis. J Invest Med 1999;47:151-60.
3. Dominici S, Valentini M, Maellaro E, et al. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: The role of gamma-glutamyl transpeptidase-dependent H_2O_2 production and S-thiolation. Free Radic Biol Med 1999;27:623-35.
4. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, et al. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. J Intern Med 2000;247:449-56.
5. Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H, et al. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. Atherosclerosis 2006 Dec;189(2):297-302.
6. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahum S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: Analysis of the british Women´s heart and Health

https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2282

Study and Meta-Analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2729-2735.

7. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. Gamma-glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. Atherosclerosis 2007;194:498-504.
8. Imano SH, Ohira T, et al. γ-glutamyltranspeptidase and incident stroke among japanese men and women: the circulatory risk in communities study (CIRCS). Stroke 2010;41(2):385-388.
9. Yuanying Li, Hiroyasu Iso, Renzhe Cui, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and mortality due to Cardiovascular disease in Japanese men and women. J Atheroscler Thromb 2016;23:000-000.
10. Kim DJ, Noh JJ, Cho NH, et al. Serum γ-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. Diabetic Medicine 2005;22(9):1134-1140.
11. Lee D, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? Free Radical Research 2004;38(6):535-539.
12. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, et al. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. Atherosclerosis 2006;189(1):198-205.
13. Ikai E, Honda R, Yamada Y. Serum gamma-glutamyl transpeptidase level and blood pressure in nondrinkers: A possible pathogenetic role of fatty liver in obesity-related hypertension. J Human Hypertension 1994;8(2):95-100.
14. Jousilathi P, Vartiainen E, Alho H, Poikolainen K, Sillanaukee P. Opposite association of carbohydrate deficient transferrin and gama-glutamyltransferase with prevalent coronary heart disease. Arch Internal Med 2002;162(7):295-301.
15. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum γ-glutamyltransferase and risk of NIDDM. Diabetes Care 1998;21(5):732-737.
16. Nakanishi N, Nishina K, Li W, Sato M, Suzuki K, Tatara K. Serum γ-glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. J Int Med 2003;254(3):287-295.
17. Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, Diem G, et al. γ-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: An epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. Circulation 2005;112(14):2130-2137.
18. Lee DH, Jacobs DR, Gross M, et al. γ-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. Clin Chem 2003;49(8):1358-1366.
19. Gurbuzer N, Gozke E, Basturk ZA. Gamma-glutamyl transferase levels in patients with acute ischemic stroke. Cardiovasc Psychiatr Neurol 2014, Article ID 170626.
20. D'Ambrosio D, Gargiulo G, Della-Morte D, et al. Gamma-glutamyltransferase predicts functional impairment in elderly adults after ischemic stroke. J Am Geriatr Soc 2013;61(6):1040-1041.
21. Korantzopoulos P, Tzimas P, Kalantzi K, et al. Association between serum gamma-glutamyltransferase and acute ischemic non-embolic stroke in elderly subjects. Arch Med Res 2009;40(7):582-589.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.