



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

**Asociación de la gamma glutamil
transferasa con la presencia y
progresión de calcificaciones
aórticas abdominales y con
cambios en densidad mineral
ósea**

**Association of gamma glutamyl
transferase in the presence and
progression of abdominal aortic
calcifications and changes to
bone mineral density**

10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00019

09/13/2023

Asociación de la gamma glutamil transferasa con la presencia y progresión de calcificaciones aórticas abdominales y con cambios en densidad mineral ósea

Beatriz Martín Carro^{1,3}, Carlos Gómez Alonso¹, Minerva Rodríguez García^{2,3}, Noelia Avello Llano⁴, Carmen García Gil-Albert⁴, Lucía Sobrino Díaz², Carmen Palomo Antequera⁵, Laura Naves Mendívil¹, Javier Rodríguez Carrio⁶, José Luis Fernández Martín^{1,3}, Manuel Naves Díaz^{1,3}

¹Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ²Área de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ³REDinREN del ISCIII. ⁴Laboratorio de Medicina. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁵Área de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. ISPA. Oviedo. ⁶Departamento de Biología Funcional. Investigación Básica y Traslacional en Enfermedades inflamatorias Crónicas. Universidad de Oviedo. ISPA. Oviedo

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación: este artículo original ha sido financiado con una beca de movilidad FEIOMM 2022 a nombre de Beatriz Martín Carro.

Recibido: 01/06/2023

Aceptado: 01/008/2023

Correspondencia: Manuel Naves Díaz. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Avenida de Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: mnaves.huca@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivo: la calcificación aórtica abdominal (CAA) es predictora de eventos cardiovasculares. El objetivo de este trabajo fue valorar la asociación de la gamma glutamil transferasa (GGT) con presencia y progresión de CAA y los cambios en densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral.

Material y métodos: se seleccionaron 326 hombres y mujeres mayores de 50 años que realizaron un cuestionario, dos radiografías laterales dorso-lumbares y DMO, repitiendo a los 4 años las mismas pruebas y un estudio analítico.

Resultados: la presencia y progresión de CAA (nuevas o mayor severidad) fue inferior en el cuartil 1 (Q1) de GGT respecto a los otros cuartiles (40 % vs. 58 %, $p = 0,021$; 24 % vs. 44 %, $p = 0,022$). Comparado con Q1, el análisis de regresión logística ajustado por confusores mostró que los Q2 y Q4 se asociaron con aumentos en la presencia de CAA [odds ratio (OR) = 2,53, intervalo de confianza del 95 % (IC 96 %) = (1,22-5,25) y OR = 3,04, IC 95 % = (1,36-6,77)] y Q2, Q3 y Q4 se asociaron con aumentos en progresión de CAA [OR = 2,24, IC 95 % = (1,07-4,67); OR = 2,35, IC 95 % = (1,09-5,07) y OR = 3,47, IC 95 % = (1,56-7,70)]. El análisis multivariante por sexos mostró que tanto en hombres como mujeres el Q4 de GGT se asoció con progresión de CAA [OR = 3,27, IC 95 % = (1,14-9,36) y OR = 3,26, IC 95 % = (1,03-10,29) respectivamente] y en mujeres con mayores pérdidas de DMO a nivel lumbar. No hubo efecto con respecto a la prevalencia de CAA.

Conclusiones: valores elevados de GGT podrían ser un indicador de presencia y progresión de CAA en población mayor de 50 años. De forma separada por sexo, los mayores niveles de GGT se asociaron

con progresión de CAA, siendo un marcador pronóstico de daño cardiovascular.

Palabras clave: Gamma glutamil transferasa. Calcificación aórtica abdominal. Población general. Densidad mineral ósea.

INTRODUCCIÓN

La calcificación vascular es un proceso por el que las células de músculo liso vascular se desdiferencian a osteoblastos y se forma hueso en un lugar donde no corresponde. La calcificación vascular constituye un importante problema de salud pública que irá aumentando como consecuencia del envejecimiento poblacional. Datos propios derivados del estudio europeo sobre osteoporosis vertebral estimaban una prevalencia de calcificación aórtica abdominal en población general mayor de 50 años de un 38 %, más frecuente en el hombre (46 %) que en la mujer (30 %) (1). La aorta abdominal es uno de los primeros lechos vasculares donde se observa la calcificación aterosclerótica, que a menudo precede al desarrollo de la calcificación de la arteria coronaria (2,3). La calcificación aórtica abdominal contribuye a la rigidez arterial y es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad (4).

Muchos factores clásicos se han relacionado con la calcificación aórtica abdominal entre los que destacan la edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, sobrepeso, entre otros, pero es difícil disponer de un biomarcador que nos ayude a valorar la presencia de calcificación aórtica abdominal antes de que sus consecuencias empiecen a manifestarse. La gamma glutamil transferasa (GGT) es una enzima que se ha utilizado como marcador de enfermedades hepatobiliares y del consumo de alcohol, pero también es sabido que los niveles séricos de GGT representan un verdadero marcador de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Estudios previos han mostrado que los niveles séricos de GGT, incluso

dentro del rango normal, se asocian con factores de riesgo ateroscleróticos y son predictores de futuras cardiopatías, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2 (5-8).

Un metaanálisis mostró una relación entre GGT y la incidencia de eventos cardiovasculares independientemente del consumo de alcohol (9). Varios estudios se han realizado sobre calcificación aórtica coronaria y niveles séricos de GGT, pero en cohortes transversales (10-13), por lo que se hace necesario algún estudio que además de confirmar estos hallazgos en la aorta abdominal y en nuestro entorno geográfico, sean capaces de demostrar si no causalidad una asociación más robusta que la encontrada en los estudios anteriormente mencionados por su carácter transversal. Por tanto, el objetivo de este estudio fue valorar la capacidad predictiva de la GGT en la prevalencia y progresión de la calcificación aórtica abdominal y en los cambios en densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral en población general no seleccionada de hombres y mujeres mayores de 50 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó con datos pertenecientes a un proyecto europeo diseñado para conocer la prevalencia de fractura vertebral (European Vertebral Osteoporosis Study - EVOS) (14), del que participó la Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se seleccionaron aleatoriamente del registro municipal de Oviedo 308 hombres y 316 mujeres mayores de 50 años. El protocolo al que hace referencia este estudio consistió en la cumplimentación de un cuestionario sobre factores de riesgo relacionados con osteoporosis, dos radiografías laterales dorso-lumbares (el estudio radiográfico no se completó solo en 2 casos), recogida de mediciones antropométricas como altura y peso para determinar el índice de masa corporal (IMC). Todos los sujetos tenían suficiente capacidad ambulatoria para subir dos pisos sin ascensor y el 99 % vivía en su propio domicilio.

A los 4 años se les invitó a repetir el estudio radiológico, mediciones antropométricas, un cuestionario sobre factores de riesgo de osteoporosis y un estudio bioquímico. En el segundo control participaron 402 sujetos (213 mujeres y 189 hombres). Se dispuso de todos los datos al inicio y a los 4 años en 326 sujetos.

Evaluación de la progresión de calcificación vascular

La calcificación aórtica abdominal fue evaluada por 2 investigadores independientes y se definió y clasificó en grado 0 (ausente), grado 1 (leve-moderada) y grado 2 (severa). Calcificaciones aisladas puntiformes, una calcificación lineal visible en menos de 2 cuerpos vertebrales o una placa densa calcificada se definió como calcificación leve-moderada (1). La presencia de una calcificación lineal visible a lo largo de al menos 2 cuerpos vertebrales y/o la presencia de dos o más placas densas calcificadas se definió como calcificación severa. El grado de concordancia intra e inter observador en el análisis de las radiografías fue del 92 % y 90 %, respectivamente.

respectivamente, con un coeficiente Kappa de 0,78 y 0,73, datos que indican una buena reproducibilidad (1).

La progresión de la calcificación aórtica se determinó comparando las radiografías realizadas en el inicio con las realizadas a 4 años. Se definió como “progresión” de calcificación aórtica cuando coexistió aumento de magnitud de la calcificación aórtica basal a la par que aparición de nuevas calcificaciones comparando las radiografías del inicio con las realizadas 4 años más tarde.

Evaluación densitométrica

La DMO se midió con un densitómetro Hologic® QDR-1000 DXA (Hologic Inc., Waltham, MA). En todos los casos, se analizaron la columna lumbar antero-posterior (L2-L4) y la densidad de fémur derecho. Para la evaluación de la DMO lumbar, se excluyeron 4 sujetos con artrosis degenerativa marcada. Los coeficientes de variación (CV) fueron de 1,2 % y 1,9 % respectivamente (1). El control de precisión y calidad fue realizado diariamente con un *phantom* de columna lumbar, con el que se obtuvo un CV de $0,0 \pm 0,1$ %. En el cuarto año se determinó la DMO en las mismas áreas utilizadas en el primer estudio, el porcentaje de cambio entre ambas mediciones fue utilizado para evaluar los cambios en DMO.

Análisis bioquímico

En el estudio basal no se realizó estudio bioquímico. A los 4 años, se tomó una muestra de sangre y orina en ayunas a cada sujeto participante en el estudio. Una vez separado el suero, este último y la orina, se mantuvieron congeladas a -80 °C hasta su cuantificación. Se midió calcio, creatinina, fósforo, fosfatasa alcalina total, gamma glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa ácido tartrato resistente sérica utilizando un autoanalizador (Hitachi Mod. 717, Ratigen, Alemania). Los niveles séricos de calcidiol (25OHD) se determinaron mediante extracción previa con acetonitrilo (IDS, Ltd., Bolton, Reino Unido),

cuyos coeficientes de variación (CV) intra e interensayo fueron respectivamente del 5,2 % y del 8,2 %.

Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D se midieron por radioinmunoensayo (IDS, Ltd.); Los CV intra e interensayo fueron 6,5 % y 9 %, respectivamente. Los niveles PTH intacta y osteocalcina se midieron por radioinmunoensayo (Instituto Nichols, San Juan de Capistrano, CA); los valores de CV intra e interensayo fueron 2,6 % y 5,8 % para PTH y 4,5 % y 5,1 % para osteocalcina, respectivamente.

Todos los estudios realizados siguieron los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fueron formalmente aprobados por el Comité de Ensayos Clínicos del Principado de Asturias.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando la versión 25.0 de SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se analizaron mediante t de Student para las que tenían distribución normal y U de Mann-Whitney para las que tenían distribución no normal. Las variables cualitativas se analizaron por chi-cuadrado.

Se realizó análisis multivariante de los cuartiles de GGT con presencia de calcificaciones aórticas abdominales y con progresión y/o aparición de nueva calcificación aórtica abdominal utilizando regresión logística ajustando por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico e ingesta de alcohol.

Se realizó igualmente análisis multivariante de los niveles más elevados de GGT (cuartil 4, los otros 3 se agruparon en 1) respecto a los cambios en DMO utilizando regresión lineal logística ajustando por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico e ingesta de alcohol.

RESULTADOS

La tabla I muestra las características clínicas, datos antropométricos y valores bioquímicos diferenciados en hombres y mujeres. La edad media fue similar (68 años) con un IMC superior en las mujeres. En los hombres, la densidad mineral ósea (DMO) a nivel de columna lumbar y cuello femoral, el hábito tabáquico y la ingesta semanal de

unidades de alcohol >7 fue muy superior a la encontrada en mujeres, al igual que la prevalencia y la progresión de calcificación aórtica abdominal. De los parámetros bioquímicos destacó una creatinina sérica superior en hombres, así como niveles séricos de calcidiol y de GGT. Por el contrario, en mujeres fueron más elevados los niveles séricos de fósforo, PTH y osteocalcina.

Para poder categorizar el efecto que GGT podría tener sobre la calcificación aórtica abdominal, se dividieron los niveles séricos de GGT en cuartiles. A nivel global, la presencia y progresión de calcificación aórtica abdominal (nuevas calcificaciones aórticas abdominales o aumento en severidad respecto al basal) fue significativamente inferior en el cuartil más bajo de GGT respecto a los otros cuartiles (40 % vs. 58 %, $p = 0,021$; 24 % vs. 44 %, $p = 0,022$) (Tabla II). Comparado con el cuartil más bajo de GGT (referencia), el análisis de regresión logística ajustado por edad, IMC, sexo, hábito tabáquico e ingesta de alcohol mostró que los cuartiles 2 y 4 se asociaron con aumentos en la presencia de calcificación aórtica abdominal [odds ratio (OR) = 2,53, intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (1,22-5,25) y OR = 3,04, IC 95 % = (1,36-6,77)] y que los cuartiles 2, 3 y 4 se asociaron con aumentos en la progresión de calcificación aórtica abdominal [OR = 2,24, IC 95 % = (1,07-4,67); OR = 2,35, IC 95 % = (1,09-5,07) y OR = 3,47, IC 95 % = (1,56-7,70)].

Dado el posible efecto del consumo de alcohol sobre los niveles de GGT, se analizaron las asociaciones separadamente por sexo. De forma univariante no hubo una clara tendencia de la prevalencia y progresión de calcificación aórtica abdominal en función de los niveles de GGT por cuartiles (Tabla III). Sin embargo, el análisis de regresión logística separadamente por sexos y ajustado por edad, IMC, hábito tabáquico e ingesta alcohólica mostró que tanto en hombres como mujeres los valores más elevados de GGT (cuartil 4) se asociaron con la progresión de calcificación aórtica abdominal [OR = 3,27, IC 95 % = (1,14-9,36) y OR = 3,26, IC 95 % = (1,03-

10,29) respectivamente]. No hubo efecto con respecto a la prevalencia de calcificación aórtica abdominal.

Ya que los niveles de GGT se asocian independientemente con la progresión de calcificación aórtica abdominal en ambos sexos y teniendo en cuenta la asociación entre el proceso de calcificación y la desmineralización ósea, se analizaron los cambios en DMO entre las dos visitas. Se observó que, a nivel lumbar y solo en mujeres, los niveles séricos más elevados de GGT (cuartil 4) tenían mayores pérdidas de DMO respecto a los otros tres cuartiles de GGT agrupados conjuntamente (Tabla IV). El análisis de regresión lineal ajustado por edad, IMC, hábito tabáquico e ingesta de alcohol mostró que el cuartil con los niveles séricos mayores de GGT se asoció significativamente con los cambios en DMO a nivel lumbar (coeficiente beta estandarizado = 0,245, $p = 0,004$). En el cuello femoral no se encontraron diferencias significativas en las mujeres, si bien la tendencia fue la misma ($p = 0,090$). En los hombres no encontramos ningún efecto en los dos segmentos óseos analizados (Tabla IV). Con el resto de segmentos óseos disponibles (trocánter, cadera total o triángulo de Ward) tampoco se encontraron asociaciones con los niveles séricos de GGT, ni en hombres ni en mujeres (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran una clara asociación de los niveles séricos de GGT y la calcificación aórtica abdominal en una cohorte de hombres y mujeres de una edad media de 68 años, como ya se había objetivado en otros estudios en calcificación aórtica coronaria (10-13). El análisis separadamente por sexos mostró que en ambos sexos el cuartil más elevado de GGT se asoció con la progresión de calcificación (más de 3 veces) que agrupa a las nuevas calcificaciones y a la progresión en la severidad de las ya existentes. Otros autores también han observado que la GGT se asoció independientemente con la calcificación aórtica coronaria solo en

mujeres, pero no en hombres (11). Sin embargo, otros autores encuentran en ambos sexos esa asociación (10,13) o solo en hombres (12). Todos estos trabajos proceden de estudios transversales, pero no de seguimiento como sería en nuestro caso la progresión de la calcificación aórtica abdominal.

La aterosclerosis podría ser un paso previo a la calcificación vascular y es bien conocida la relación entre la GGT y la aterosclerosis, pero los mecanismos exactos no están dilucidados (15). Hay algunos mecanismos propuestos. El primer mecanismo es que la GGT esté relacionada con muchos de los factores de riesgo ateroscleróticos. Estudios previos mostraron que los niveles séricos de GGT estaban relacionados con hipertensión, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* (8,16-18) y que aumentan en la resistencia a la insulina (19). El segundo mecanismo propuesto es que la GGT es un biomarcador de estrés oxidativo. A nivel fisiológico, la GGT actúa como un catalizador proteico en la degradación de glutatión, el principal antioxidante tiol del cuerpo, por tanto podría ser considerado un marcador proaterogénico (20). El tercer mecanismo propuesto es la inflamación crónica subclínica. Estudios previos demostraron una relación entre niveles de GGT y niveles de PCR (21,22). Sabemos que la inflamación es un mecanismo importante en todas las etapas de la enfermedad cardiovascular (23). GGT media la interconversión del mediador inflamatorio leucotrieno C4 que contiene glutatión en leucotrieno D4 (24). El cuarto mecanismo propuesto es la capacidad directamente aterogénica de GGT. Algunos estudios identificaron GGT enzimáticamente activa en el ateroma coronario y carotídeo en el momento de la aterectomía quirúrgica (25,26). Se ha propuesto que la GGT puede participar en la progresión de la enfermedad al modular uno o más de los procesos sensibles a redox involucrados en la aterosclerosis (20,25).

No solo se ha encontrado asociación entre los niveles séricos de GGT y calcificación aórtica coronaria. Varios trabajos también han asociado los niveles séricos de GGT asociados con calcificación valvular

(27,28). El papel de la GGT en el equilibrio tisular de calcio se estudió previamente por Niida y colaboradores (29), quienes demostraron que una sobreexpresión de GGT en ratones transgénicos aceleró la reabsorción ósea y causó osteoporosis, probablemente estimulando el receptor activador del ligando kappaB del factor nuclear (RANKL) (30). En mujeres en nuestro estudio sí que los valores más elevados de GGT también se asociaron con mayores pérdidas óseas a nivel lumbar, con una tendencia, aunque no significativa a nivel del cuello femoral. Tal vez el hecho de mirar calcificaciones aórticas en la zona próxima a la columna haya contribuido a una ausencia de relación con otro segmento óseo como la cadera, si consideramos acertada la teoría de que una mayor desmineralización ósea conduce a una mayor calcificación (1). Habría que haber observado la calcificación femoral para ver si esta se asociaba o no con los cambios en DMO a nivel femoral. En los hombres, no pudo observarse ningún efecto probablemente por esa mayor tendencia a la osteoporosis en el caso del sexo femenino.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, la determinación sérica de GGT solo se realizó en el segundo corte transversal lo que limita las asociaciones encontradas. En segundo lugar, otra posible limitación de este estudio es que la calcificación aórtica puede estar superpuesta o yuxtapuesta con las vértebras lumbares y conducir a aumentos en los valores de DMO, no debidos a cambios reales en masa ósea. Sin embargo, este hecho no limitaría nuestros resultados, al contrario, los reforzaría ya que la superposición de las calcificaciones aumentaría, pero no disminuiría, la DMO, reduciendo la asociación real entre la progresión de las calcificaciones vasculares y la disminución de DMO como algunos estudios sugieren (1). Por otro lado, la evaluación de la calcificación vascular fue realizada por radiología simple y no por técnicas más sensibles. También es posible que algunas de las personas que acudieron al segundo control a los 4 años, lo hubieran hecho al

encontrarse en peor condición física respecto a los que no acudieron al mismo, si bien no se encontraron sesgos claros de selección (31).

A pesar de estas limitaciones, el estudio tiene también importantes fortalezas como fue la adecuada respuesta de los sujetos que participaron en el estudio tanto a nivel basal (50 %) (32), como a los 4 años del periodo de seguimiento (70 %). El grado de reproducibilidad entre los observadores para la valoración de la calcificación vascular avala su uso como criterio diagnóstico. Por último, a diferencia de otros trabajos, este estudio fue prospectivo y no transversal como la mayoría de los que han podido referenciarse. Esto refuerza la validez de los resultados encontrados y su mayor grado de asociación.

A modo de resumen podemos afirmar que los niveles elevados de GGT se asociaron con la presencia y progresión de calcificación aórtica abdominal y en mujeres con mayores pérdidas de DMO a nivel lumbar. De forma separada por sexos, los valores más elevados de GGT se asociaron con la progresión de calcificación aórtica abdominal lo que confirma la utilidad de este marcador como factor de riesgo de daño cardiovascular con independencia del sexo y del consumo de alcohol.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Estudio Europeo sobre Osteoporosis Vertebral (EVOS), Unión Europea (1991-1993); Estudio Europeo Prospectivo sobre Osteoporosis (EPOS), Unión Europea (BIOMED 93-95), BMHI-CT 092-0182 (1993-1997); Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 94/1901-E); Retic REDinREN de ISCIII (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023, RD16/0009/0017, RICORS2040 (Kidney Disease); Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152, IDI-2021-000080), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). Beatriz

Martín Carro ha sido financiada con un contrato predoctoral Severo Ochoa del Principado de Asturias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19(8):1161-6. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
2. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP III, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 1999;281:727-35. DOI: 10.1001/jama.281.8.727
3. Allam AHA, Thompson RC, Eskander MA, Mandour Ali MA, Sadek A, Rowan CJ, et al. Is coronary calcium scoring too late? Total body arterial calcium burden in patients without known CAD and normal MPI. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1990-8. DOI: 10.1007/s12350-017-0925-9
4. Bartstra JW, Mali WP, Spiering W, de Jong PA. Abdominal aortic calcification: from ancient friend to modern foe. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(12):1386-91. DOI: 10.1177/2047487320919895
5. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Donato L, Pompella A, Paolicchi A. Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;136:80-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.030
6. Lee DH, Jacobs Jr DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2002;49:1358-66. DOI: 10.1373/49.8.1358

7. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gammaglutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732-7. DOI: 10.2337/diacare.21.5.732
8. Bozbaş H, Yıldırım A, Karaçaglar E, Demir O, Ulus T, Eroğlu S, et al. Increased serum gammaglutamyltransferase activity in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:122-8. DOI: 10.5543/tkda.2011.01205
9. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim 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 Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2729-35. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.152298
10. Atar AI, Yilmaz OC, Akin K, Selcoki Y, Er O, Eryonucu B. Association between gamma-glutamyltransferase and coronary artery calcification. *Int J Cardiol* 2013;167:1264-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.157
11. Bian LQ, Zhangb ZY, Kim SJ, Zhoue CC, Choif YH. Gamma glutamyltransferase as a novel marker of coronary artery calcification in women. *J Cardiovasc Med* 2012;13:684-90. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328356a432
12. Cho HS, Lee SW, Kim ES, Mo EY, Shin JY, Moon SD, et al. Clinical significance of serum bilirubin and cgammaglutamyltransferase levels on coronary atherosclerosis assessed by multidetector computed tomography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(7):677-85. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.03.014
13. Lee W, Ryoo JH, Suh BS, Lee J, Kim J. Association of coronary artery calcification and serum gamma-glutamyl transferase in Korean. *Atherosclerosis* 2013;226(1):269-74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.059
14. Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european

- men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):1010-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650110719
15. Ndrepepa G, Collieran R, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 2018;476:130-8. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.026
 16. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Donato L, Pompella A, Paolicchi A. Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;136: 80-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.030
 17. Lee DH, Jacobs Jr DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003;49:1358-366. DOI: 10.1373/49.8.1358
 18. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gammaglutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732-7. DOI: 10.2337/diacare.21.5.732
 19. Bonnet F, Ducluzeau PH, Gastaldelli A, Laville M, Anderwald CH, Konrad T, et al. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. *Diabetes* 2011;60:1660-7. DOI: 10.2337/db10-1806
 20. EmdinM, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005;112:2078-80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571919
 21. Bo S, Gambino R, Durazzo M, Guidi S, Tiozzo E, Ghione F, et al. Associations between gamma-glutamyl transferase, metabolic abnormalities and inflammation in healthy subjects from a population-based cohort: a possible implication for

- oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2005;11(45):7109-17. DOI: 10.3748/wjg.v11.i45.7109
22. Lee DH, Jacobs Jr DR. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005;178:327-330. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027
23. Targher G, Seidell JC, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre Gr cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med* 1996;239:435-41. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1996.815000.x
24. Anderson ME, Allison RD, Meister A. Interconversion of leukotrienes catalyzed by purified gamma-glutamyl transpeptidase: concomitant formation of leukotriene D4 and gamma-glutamyl amino acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:1088-91. DOI: 10.1073/pnas.79.4.1088
25. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation*. 2004; 109: 1440. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120558.41356.E6
26. Franzini M, Corti A, Martinelli B, Del Corso A, Emdin M, Parenti GF, et al. Gamma-glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques-biochemical similarities with the circulating enzyme. *Atherosclerosis* 2009;202:119-27. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.023
27. Bozbas H, Yildirim A, Demir O, Cakmak A, Karacaglar E, Yilmaz M, et al. Serum gamma-glutamyltransferase activity is increased in patients with calcific aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* 2008;17(4):371-5.
28. Cappelli S, Epistolato MC, Vianello A, Cappelli S, Mazzone A, Glauber M, et al P. Aortic valve disease and gammaglutamyltransferase: accumulation in tissue and relationships with calcific degeneration. *Atherosclerosis*

2010;213(2):385-91.

DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.063

29. Niida S, Kawahara M, Ishizuka Y, Ikeda Y, Kondo T, Hibi T, et al. Gamma-glutamyltranspeptidase stimulates receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorbing factor. *J Biol Chem* 2004;279:5752-6. DOI: 10.1074/jbc.M311905200
30. Hiramatsu K, Asaba Y, Takeshita S, Nimura Y, Tatsumi S, Katagiri N, et al. Overexpression of gammaglutamyltransferase in transgenic mice accelerated bone resorption and causes osteoporosis. *Endocrinology* 2007;148:2708-15. DOI: 10.1210/en.2007-0215
31. O'Neill TW, Marsden D, Silman AJ. Differences in the characteristics of responders and non-responders in a prevalence survey of vertebral osteoporosis. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* 1995;5(5):327-34.
32. Naves M, Díaz López JB, Virgós MJ, O'Neill TW, Gómez C, Zaplana J, et al. Índices de participación y aspectos metodológicos de interés en un estudio de prevalencia de fractura vertebral en Asturias. *REEMO* 1993;2(5):29-32. DOI: 10.1007/BF01622254

Tabla I. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral separadamente en hombres y mujeres

Variables	Hombre (n = 160)	Mujer (n = 166)	p- valor
Edad (años)	68 ± 9	68 ± 8	0,5 26
IMC (kg/cm ²)	27,7 ± 3,5	28,6 ± 4,5	0,0 48
DMO lumbar (g/cm ²)	1,020 ± 0,159	0,860 ± 0,155	< 0, 001
DMO cadera (g/cm ²)	0,804 ± 0,122	0,694 ± 0,116	< 0, 001
Alcohol > 7 unidades/semana (N/%)	92 (57,5 %)	15 (9,4 %)	< 0, 001
Fumar actualmente (N/%)	51 (32,0 %)	7 (4,4 %)	< 0, 001
Prevalencia CAA (N/%)	96 (60,0 %)	66 (39,8 %)	< 0, 001
Progresión CAA (N/%)	68 (42,5 %)	52 (31,3 %)	0,0 22
Calcio (mg/dL)	9,41 ± 0,34	9,40 ± 0,36	0,6 87
Fósforo (mg/dL)	3,31 ± 0,46	3,61 ± 0,42	< 0, 001
Creatinina (mg/dL)	1,10 (1,01- 1,21)	0,90 (0,684- 1,00)	< 0, 001
PTH (pg/mL)	44 (36-60)	52 (38-66)	0,0 14

Calcidol (ng/mL)	17 (11-23)	13 (9-20)	< 0, 001
Osteocalcina (ng/mL)	5,1 (4,0-6,1)	6,3(4,9-7,7)	0,0 07
GGT (UI/L)	23,5 (16,2- 34,0)	15 (11,7-22,2)	< 0, 001

Tabla II. Prevalencia y progresión de calcificación aórtica abdominal de acuerdo a los niveles de GGT en cuartiles en el global de la población

Niveles séricos de gamma glutamil transferasa (GGT)						
en UI/L						
		Cuartil 1 (< 13)	Cuartil 2 (13-18)	Cuartil 3 (18-29,25)	Cuartil 4 (> 29,25)	<i>p</i> -valor
Prevalencia (N/%)	CAA	36 (40,0 %)	43 (62,3 %)	38 (51,4 %)	45 (59,2 %)	0,021
Progresión (N/%)	CAA	17 (24,3 %)	36 (40,9 %)	30 (41,1 %)	37 (48,7 %)	0,022

En cada cuartil se representa el número y porcentaje de individuos con prevalencia y progresión de CAA.

Tabla III. Prevalencia y progresión de calcificación aórtica abdominal de acuerdo a los niveles de GGT en cuartiles separadamente por sexos

UI/L		Niveles séricos de gamma glutamil transferasa (GGT) en					<i>p</i> -valor
		Cuartil 1 (< 16,25)	Cuartil 2 (16,25-23,5)	Cuartil 3 (23,5-34)	Cuartil 4 (> 34)		
Sexo masculino	Prevalencia (N/%)	CAA	24 (60,0 %)	24 (64,9 %)	21 (60,0 %)	27 (67,5 %)	0,918
	Progresión (N/%)	CAA	13 (33,3 %)	18 (48,6 %)	14 (41,2 %)	23 (59,0 %)	0,134

			Cuartil 1 (< 11,75)	Cuartil 2 (11,75-15)	Cuartil 3 (15-22,25)	Cuartil 4 (> 22,25)	p-valor
Sexo femenino	Prevalencia (N/%)	CAA	14 (35,0 %)	18 (38,3 %)	15 (50,0 %)	19 (46,3 %)	0,537
	Progresión (N/%)	CAA	10 (25,0 %)	16 (34,0 %)	10 (33,3 %)	16 (39,0 %)	0,603

En cada cuartil se representa el número y porcentaje de individuos con prevalencia y progresión de CAA.

Tabla IV. Efecto de los niveles séricos elevados de GGT sobre los cambios en densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral en ambos sexos

		Cuartil 1-3 (≤ 34)	Cuartil 4 (> 34)	<i>p</i>-valor
Sexo masculino	% cambio DMO lumbar	-1,43 \pm 4,10	-0,27 \pm 5,97	0,229
	% cambio DMO cuello femoral	0,16 \pm 4,40	-0,56 \pm 4,12	0,108
		Cuartil 1 ($\leq 22,25$)	Cuartil 4 ($> 22,25$)	<i>p</i>-valor
Sexo femenino	% cambio DMO lumbar	1,23 \pm 4,60	-1,34 \pm 6,21	0,012
	% cambio DMO cuello femoral	1,35 \pm 4,64	-0,10 \pm 3,78	0,090