

RIESGO CARDIOMETABÓLICO ASOCIADO A BIOMARCADORES DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN UNA MUESTRA DE ADULTOS DE LA CIUDAD DE VALENCIA. VENEZUELA.

CARDIOMETABOLIC RISK ASSOCIATED WITH BIOMARKERS OF LIVER FUNCTION IN A SAMPLE OF ADULTS FROM THE CITY OF VALENCIA, VENEZUELA.

Nelina Ruiz-Fernández^{1,2}, Doris Nóbrega³, Kleyver Gómez³, William Magallanes⁴, Vivel Nouel⁴, Norgelys Ostos⁴, María Pérez⁴

ABSTRACT

The liver function markers can serve as biomarkers of cardiometabolic risk (CMR) beyond their classic consideration as indicators of liver injury. The aim of study was to associate the liver function biomarkers with the metabolic syndrome (MS), its individual components and CMR in a group of adults living in the State of Carabobo, Venezuela. It was a cross-sectional study of 136 adults from Valencia, Venezuela. Blood pressure, weight, height, waist circumference (WC), activity of the enzymes aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT) and biochemical markers of CMR were measured. The AST/ALT ratio, the Framingham risk score, and a continuous score of MS severity (MetS Z-Score) were calculated. It established the MS and its individual components and the Framingham risk. AST was positively related to diastolic pressure, glucose and MetS Z-Score after adjustment for sex and age. ALT was positively related to glucose, triglycerides (TGL) and MetS Z-Score after adjustment for age and sex; it showed significant productive value to identify individuals with elevated MetS Z-Score. The AST/ALT ratio was inversely related to glucose, TGL, WC, MetS Z-Score, and Framingham risk, although these relationships were not independent of sex and age. GGT remained positively related, after adjustment for sex and age, with WC and Framingham risk; it showed significant predictive capacity for the three conditions tested: MS, high MetS Z-Score, and moderate-high Framingham risk. The increase in liver enzymes, especially GGT and ALT, was related to an elevated CMR. Prospective studies should confirm the observed relationships.

KEY WORDS: aspartate aminotransferase, alanine transaminase, gamma-glutamyltransferase, metabolic syndrome, cardiometabolic risk, cardiovascular diseases.

RESUMEN

Los marcadores de función hepática pudieran servir como biomarcadores de riesgo cardiometabólico (RCM) mas allá de su clásica consideración como indicadores de injuria hepática. El objetivo del trabajo fue asociar biomarcadores de función hepática al síndrome metabólico (SM), sus componentes individuales y al RCM en adultos residentes en Valencia, Venezuela. Se trató de un estudio transversal de 136 adultos del Estado Carabobo, Venezuela. Se midió presión arterial, peso, talla, circunferencia de cintura (CC), actividad de las enzimas transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), gamma-glutamilttransferasa (GGT) y marcadores bioquímicos de RCM. Se calcularon el índice TGO/TGP, el puntaje de Framingham y un puntaje de severidad de SM (MetS Z-Score). Se estableció el SM, sus componentes individuales y riesgo de Framingham. La TGO se relacionó positivamente con la presión diastólica, glucosa y MetS Z-Score después de ajuste por sexo y edad. La TGP se relacionó positivamente con glucosa, triglicéridos (TGL) y MetS Z-Score luego de ajuste por edad y sexo; mostró valor predictivo significativo para identificar individuos con MetS Z-Score elevado. El índice TGO/TGP se relacionó inversamente con glucosa, TGL, CC, MetS Z-Score y riesgo de Framingham, sin ajuste por sexo y edad. La GGT permaneció relacionada positivamente, luego de ajuste por sexo y edad, con la CC y el riesgo de Framingham; mostró capacidad predictiva significativa para SM, MetS Z-Score elevado y riesgo de Framingham moderado-alto. En conclusión el aumento de las enzimas hepáticas, especialmente de GGT y TGP, se relacionó con RCM elevado. Estudios prospectivos deberán confirmar las relaciones observadas.

PALABRAS CLAVE: aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa, gamma-glutamilttransferasa, síndrome metabólico, riesgo cardiometabólico, enfermedades cardiovasculares.

Recibido: julio 15, 2021

Aprobado: octubre 10, 2021

¹Departamento de Morfofisiopatología. Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela. ²Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVENUT). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela. ³Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela. ⁴Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela.

Nelina Ruiz-Fernández: ORCID: 0000-0001-6047-4417
Doris Nobrega: ORCID: 0000-0001-8113-1683
Kleyver Gómez: ORCID: 0000-0001-6587-9800
William Magallanes: ORCID: 0000-0002-0093-3180
Vivel Nouel: ORCID: 0000-0002-3789-5704
Norgelys Ostos: ORCID: 0000-0002-4822-3938
María Pérez: ORCID: 0000-0001-8682-0189

Correspondencia: nruiz@uc.edu.ve

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiometabólicas (ECM) figuran en los reportes mundiales como enfermedades crónicas no transmisibles que causan un elevado número de fallecimientos, incluso con un repunte entre 2007 y 2017¹. En la población general venezolana, de acuerdo al último Anuario de Mortalidad disponible, las enfermedades del corazón, diabetes y enfermedades cerebro-vasculares representaron 37,0% de las muertes, constituyendo la primera, tercera y cuarta causa de muerte, respectivamente. Alrededor de un tercio de las muertes en la población económicamente activa entre 45 y 64 años de edad fueron provocadas por las enfermedades del corazón y la diabetes².

El principal pivote de la prevención de estas enfermedades gira en torno al despistaje de sus factores de riesgo y a la estimación del riesgo de padecerlas. Recientemente, se ha introducido el puntaje de severidad del síndrome metabólico (MetS Z-Score, por sus siglas en inglés) como un índice continuo de la asociación de factores de riesgo cardiometabólico (RCM) que definen a tal síndrome³. El reto aun vigente es encontrar nuevos biomarcadores de laboratorio que solos o en combinación con los preexistentes puedan mejorar las herramientas actuales de evaluación del riesgo con resultados estadísticos y clínicos significativos⁴.

En este orden de ideas, se ha planteado que los marcadores de función hepática, concretamente las enzimas hepáticas, pudieran tener un potencial rol como marcadores útiles de RCM. En efecto, estudios de meta-análisis y prospectivos han arrojado evidencia de la asociación de la gamma-glutamyltransferasa (GGT), de las aminotransferasas TGO (transaminasa glutámico-oxalacética) y TGP (transaminasa glutámico-pirúvica) con el RCM, incidencia y mortalidad por ECM⁵⁻⁸. De modo similar estudios en ancianos y adultos revelan que la prevalencia y riesgo del síndrome metabólico (SM) y sus componentes individuales aumentan progresivamente con la elevación de las enzimas hepáticas^{9,10}.

Las enzimas hepáticas representan indicadores de laboratorio que se determinan rutinariamente, son accesibles y relativamente económicos respecto de otros parámetros bioquímicos resultando atractiva, aun más, su aplicación en la exploración del RCM. No obstante, la revisión de la literatura revela que no se cuentan con suficientes datos extraídos de la población venezolana sobre las enzimas hepáticas en calidad de biomarcadores de RCM. En consideración a lo anteriormente planteado, el presente estudio tuvo como propósito principal evaluar la asociación de las enzimas hepáticas TGO, TGP, GGT y

del índice TGO/TGP con el SM, componentes individuales del mismo y RCM en un grupo de adultos residentes en la ciudad de Valencia, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional y transversal. La población fué constituida por todos aquellos individuos adultos que asistieron a jornadas de atención de salud y despistaje de enfermedades cardiovasculares organizadas por el equipo de investigadores, en un centro público de salud en el municipio Naguanagua de la ciudad de Valencia, estado Carabobo y por la Iglesia Adventista del Séptimo Día en el municipio Valencia, de la misma ciudad en el estado Carabobo, entre julio 2015 y diciembre 2016. En dichas jornadas se registró una participación de 168 individuos y mediante un muestreo no probabilístico e intencional, quedaron incluidos 136, quienes cumplieron con los siguientes criterios: edad comprendida entre 18 y 65 años, aparentemente sanos, sin síntomas de procesos infecciosos/inflamatorios (dolor de garganta, tos productiva, dolor de oído o al orinar, lesiones eruptivas en piel, etc.) y que contaran con todas las evaluaciones previstas.

Se excluyó del estudio todo individuo que presentara uno o más de los siguientes criterios: antecedente personal de enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, diagnóstico de cáncer, insuficiencia renal o hepática, cirugía o trauma mayor reciente, enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas (artritis reumatoide o espondilitis anquilosante), depresión, enfermedad tiroidea o suprarrenal, bajo tratamiento con insulina, corticoides o psicotrópicos así como terapia de reemplazo hormonal, bajo régimen de pérdida de peso, embarazo o lactancia.

Se cumplieron los lineamientos expresados en la Declaración de Helsinki, en su versión del año 2013 y se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los participantes del estudio, una vez explicados los objetivos y haber dado respuestas a las interrogantes formuladas. El protocolo de estudio fue aprobado por la Dirección del Centro Público de Salud del Municipio Naguanagua y por el Departamento de Salud de la Iglesia Adventista del 7mo día, Central de Valencia-Carabobo, Venezuela.

Se construyó ad hoc un instrumento de recolección de datos para obtener información personal, antecedentes personales de ECM (infarto al miocardio, hipertensión, accidente cerebro-vascular,

diabetes mellitus), datos biomédicos relevantes, hábito tabáquico y tratamiento farmacológico. Además de la encuesta de cada paciente, el protocolo de estudio contempló una evaluación antropométrica, determinación de la presión arterial y una evaluación bioquímica.

Se determinó el peso y la talla, usando una balanza previamente calibrada (Marca Health Meter, precisión= 0,1g) y una cinta métrica no extensible (precisión= 0,1cm) adosada a la pared, respectivamente. Las mediciones se realizaron sin zapatos y con ropa mínima¹¹. Se midió la circunferencia de cintura (CC) utilizando una cinta métrica, graduada en milímetros (mm), considerando la medida en la zona media abdominal, entre la cresta iliaca y el último arco costal, con el sujeto en bipedestación al final de la espiración no forzada. El IMC se calculó a partir de la relación peso (Kg)/talla (m²). Según el IMC, se definieron las siguientes categorías¹²: normopeso (18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (25-29,9 kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²).

La presión arterial (PA) se evaluó empleando el método auscultatorio, con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado, siguiendo las recomendaciones internacionales. Se realizaron tres tomas de la PA en posición sentada, con intervalos de 5 minutos entre cada toma y se registró el promedio de los tres valores. Se estableció hipertensión arterial (HTA) cuando cifras de presión arterial sistólica (PAS) fueron > 140 mmHg y/o de presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg para el momento del examen y/o cuando el participante refirió tratamiento hipotensor¹³.

La evaluación bioquímica incluyó la determinación en suero de la actividad de la TGO, TGP y GGT como biomarcadores de función hepática, además de glucosa, colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos (TGL) como variables bioquímicas relacionadas con RCM. Previo ayuno de 12 horas, se extrajeron en condiciones de asepsia y antisepsia 10 mL de sangre por punción venosa en el pliegue del codo. Todas las mediciones se realizaron en forma manual utilizando un espectrofotómetro OMEGA IV. Las enzimas hepáticas se determinaron aplicando métodos cinéticos mientras que la glucosa, CT y TGL se midieron a través de métodos enzimáticos colorimétricos de rutina. El HDLc fue determinado por método enzimático colorimétrico, previa precipitación con reactivo de fosfotungstato. Se calculó la relación TGO/TGP.

La presencia de SM se determinó según definición armonizada o unificada¹⁴ y se definió diabetes

de acuerdo al criterio de la Asociación Americana de Diabetes¹⁵. Se estableció el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular en 10 años a través del puntaje de Framingham, aplicando el modelo simplificado propuesto por Wilson *et al*¹⁶. Los individuos fueron clasificados en riesgo cardiovascular moderado cuando el puntaje se ubicó entre 10 y 20% y en riesgo alto cuando fue superior a 20%.

El RCM también se evaluó a través del score o puntaje continuo de la severidad del SM (MetS Z-Score, por sus siglas originales en inglés) estandarizado para cada sexo y raza/etnia. Este se calculó al aplicar las ecuaciones propuestas por Gurka *et al*³. para individuos hispanos de acuerdo al sexo, empleando para ello la calculadora disponible en <https://metscalc.org/metscalc>. Este score fue construido por sus autores a partir de un análisis factorial confirmatorio para los cinco componentes tradicionales del SM. Se definió como elevado todo valor de MetS Z-Score igual o mayor a 1.

Se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión, mediana y rango intercuartílico, frecuencias absolutas y relativas. Se verificó la distribución normal de las variables estudiadas mediante test de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó la prueba t-student no pareada o U Mann Whitney, según el caso, para establecer diferencias entre las variables estudiadas según sexo y comparar las enzimas hepáticas evaluadas según la presencia y ausencia de SM, componentes del SM, MetS Z-Score elevado y riesgo de Framingham moderado-alto. La Prueba de Chi Cuadrado permitió asociar las variables categóricas al sexo. Se realizó un análisis de regresión lineal para evaluar la relación entre las enzimas hepáticas y las variables de RCM aplicando tres modelos: sin ajuste, ajustado por sexo, ajustado por sexo y edad. Se aplicó el método de pasos sucesivos para la introducción de las variables en el análisis de regresión. Se construyeron curvas ROC de las enzimas hepáticas para evaluar su valor predictivo en la detección de SM, MetS Z-Score elevado y riesgo de Framingham moderado-alto, obteniéndose el área bajo la curva (ABC) y su intervalo de confianza al 95% a través de un método no paramétrico. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$. Se empleó el software Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics, SPSS, Chicago, IL, USA) en su versión 20.0.0 para Windows.

RESULTADOS

Las características de los participantes en el estudio (n=136) según sexo, se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad del grupo estudiado fue de 44

Tabla 1. Características de los participantes del estudio según sexo.

Variables	Grupo total n= 136	Mujeres n= 114	Hombres n= 22	P
Edad	44,0 (34,0-54,0)	43,0 (32,0-52,2)	50,0 (37,5-56,2)	0,021
IMC (kg/m ²)	26,5±6,1	25,9±6,2	29,3±4,5	0,017
CC (cm)	89,5 (79,0-97,0)	86,0 (78,0-95,2)	101,6 (93,4-110,5)	<0,001
PAS (mmHg)	114,3±15,2	112,3±14,7	124,7±13,6	0,001
PAD (mmHg)	72,5 (65,2-80,0)	70,0 (63,8-80,0)	80,0 (70,0-88,5)	0,003
TGO (U/L)	17,9 (13,0-25,0)	18,0 (12,8-25,6)	16,8 (13,8-22,5)	0,979
TGP (U/L)	19,6±10,4	18,6±9,4	25,1±13,3	0,006
Índice TGO/TGP	1,04 (0,80-1,21)	1,09 (0,85-1,27)	0,80 (0,67-0,98)	<0,001
GGT (U/L)	14,2 (8,7-21,2)	13,6 (8,5-20,0)	18,2 (10,2-26,4)	0,075
Glucosa (mg/dL)	83,0 (75,0-90,0)	82,0 (74,0-89,8)	85,0 (81,9-95,8)	0,029
CT (mg/dL)	177,5±44,5	202,0 (174,5-239,5)	187,2 ±47,0	0,252
HDLc (mg/dL)	39,5 (33,0-47,0)	40,0 (33,0-47,0)	37,7 (34,6-45,6)	0,578
TGL (mg/dL)	82,0 (55,4-138,5)	76,5 (53,0-120,1)	158,8 (96,8-235,2)	<0,001
MetS Z-Score	-0,30±0,91	-0,45±0,83	0,51±0,90	<0,001
Puntaje de Framingham	3,0 (-7,8-7,0)	1,0 (-9,0-8,0)	4,0 (2,8-7,0)	0,056
Exceso de peso n (%)	72 (52,9)	53 (46,5)	19 (86,4)	<0,001
Diabetes n (%)	3 (2,2)	2 (1,8)	1 (4,5)	0,414
HTA n (%)	47 (34,6)	35 (30,7)	12 (54,5)	0,030
SM n (%)	52 (38,2)	36 (31,6)	16 (72,7)	<0,001
Componentes del SM n (%)				
CC elevada	99 (72,8)	79 (30,7)	20 (90,9)	0,027
Presión arterial elevada	58 (42,6)	42 (38,8)	16 (72,7)	0,002
HDLc bajo	107 (78,7)	95 (83,3)	12 (54,5)	0,005
TGL elevados	28 (20,6)	16 (14,0)	12 (54,5)	<0,001
Glucosa alterada	11 (8,1)	6 (5,3)	5 (22,7)	0,017
Habito tabáquico (%)	21 (15,9)	18 (15,8)	3 (16,7)	0,576
Riesgo de Framingham n (%)				
Bajo	111 (81,6)	96 (84,2)	15 (68,3)	
Moderado	23 (16,9)	17 (14,9)	6 (27,3)	0,140
Alto	2 (1,5)	1 (0,9)	1 (4,5)	
RCM según MetS Z-Score n (%)				
Bajo	113 (83,1)	103 (90,4)	10 (45,5)	
Elevado	23 (16,9)	11 (9,6)	12 (54,5)	<0,001

Datos expresados como media±DE, mediana (rango intercuartílico), n (%). Porcentajes calculados con base a la n de cada sexo. Prueba t-student no pareada o U Mann Whitney, según el caso, para diferencias entre sexos. Prueba de chi cuadrado para asociar variables categóricas al sexo.

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma glutamiltransferasa; CT: colesterol Total; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TGL: triglicéridos; MetS Z-Score: puntaje Z de severidad de síndrome metabólico; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; RCM: riesgo cardiometabólico.

posmenopáusicas. Los marcadores de función hepática y las variables relacionadas con RCM: riesgo cardiometabólico.

años y 31,3% de las mujeres evaluadas fueron posmenopáusicas. Los marcadores de función hepática y las variables relacionadas con RCM mostraron valores medios dentro del rango considerado normal. Más de la mitad del grupo presentó exceso de peso mientras que un tercio presentó HTA. El SM estuvo presente en 38,2% y los componentes individuales de SM más prevalentes fueron CC elevada y HDLc bajo. De acuerdo al puntaje de Framingham, 17,4% de la muestra se ubicó en riesgo moderado-alto y según MetS Z-Score el RCM fue elevado en 16,9% de los individuos estudiados. Al comparar los sexos, se observó que los hombres mostraron mayor edad, IMC, CC, PAS, PAD, TGP, glucosa, TGL y MetS Z-Score, así como valores más bajos del índice TGO/TGP. En cuanto a los factores de RCM, las frecuencias de exceso de peso, HTA, SM, CC elevada, presión arterial elevada, TGL elevados y glucosa alterada se asociaron significativamente al sexo masculino. De modo similar, el porcentaje de individuos con MetS Z-Score ≥ 1 fue significativamente asociado al sexo masculino.

La Tabla 2 muestra la comparación de la actividad de las enzimas hepáticas en suero según factores de RCM individuales, SM, MetS Z-Score y riesgo de Framingham. La actividad de TGP fue significativamente mayor entre los individuos con glucosa alterada, TGL elevados y MetS Z-Score elevado. El índice TGO/TGP fue significativamente menor entre los individuos con glucosa alterada, TGL elevados, CC elevada, SM y MetS Z-Score elevado. La actividad de GGT fue significativamente mayor entre los individuos con presión arterial elevada, HTA, glucosa alterada, CC elevada, SM, MetS Z-Score elevado y riesgo de Framingham moderado-alto. La TGO no mostró diferencias significativas para ninguna de las condiciones analizadas.

El análisis de regresión lineal reveló una relación significativa positiva de la TGO con la PAD, la glucosa sérica y el MetS Z-Score, solo cuando se ajustó por sexo y edad. La TGP se relacionó positivamente con glucosa y el MetS Z-Score, con y sin ajuste por sexo y edad; además se relacionó con los TGL, sin ajuste y al ajustarse por sexo y edad. El índice TGO/TGP se relacionó inversamente con glucosa, TGL, CC, MetS Z-Score y riesgo Framingham, solo en un modelo sin ajuste; también se relacionó inversamente con la glucosa cuando se ajustó por sexo. La GGT se relacionó positivamente con la CC y riesgo de Framingham, con y sin ajuste por sexo y edad; también se relacionó con PAD, TGL y MetS Z-Score, solo en un modelo sin ajuste (Tabla 3).

Cuando se calcularon las ABC para obtener el valor predictivo de los biomarcadores de función hepática para detectar SM, MetS Z-Score elevado y

riesgo de Framingham moderado-alto se encontró que la actividad de GGT mostró capacidad significativa para detectar las tres condiciones antes nombradas. La actividad de TGP fue solo capaz de detectar la elevación de MetS Z-Score, mientras que TGO y el índice TGO/TGP no mostraron valor predictivo (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Las evidencias previas que apuntaron hacia una asociación significativa entre los marcadores de función hepática y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en diversos grupos poblacionales sirvieron como sustento para plantear el presente estudio que se propuso explorar la asociación entre RCM y enzimas hepáticas en una muestra de adultos residentes en la ciudad de Valencia, Venezuela. Esta investigación reveló relación directa de las enzimas hepáticas con el SM y algunos de sus componentes individuales, con el riesgo de Framingham moderado-alto y con la severidad de SM. Se observaron diferencias en las asociaciones encontradas para los cuatro biomarcadores evaluados, por lo que conviene comentarlas en forma individualizada.

Para el caso de la transaminasa TGO se demostró una relación directa con la PAD, glucosa y MetS Z-Score después de ajuste por sexo y edad. En mujeres y hombres, Porter *et al.*¹⁷ encontraron que los niveles de TGO se relacionaron significativamente con la PAD y HDLc, con y sin ajustes por grasa visceral, insulinoresistencia e IMC. Asimismo, un estudio prospectivo de adultos taiwaneses informó que la TGO y otras enzimas hepáticas fueron predictoras del desarrollo de diabetes¹⁸. En mujeres se ha observado un incremento significativo de la TGO al elevarse el número de anormalidades metabólicas¹⁹ y la elevación de la TGO dentro de su rango de valores normales también se ha asociado a la prevalencia de SM¹⁰.

El papel de la TGO en las ECM no es muy claro y se define a menudo como no concluyente. En nuestro estudio, a pesar de encontrarse las relaciones antes señaladas, la TGO no mostró valor predictivo significativo para SM, riesgo de Framingham elevado o MetS Z-Score elevado. Tales resultados puedan ser parcialmente explicados considerando que la actividad de la enzima TGO en los tejidos ocurre en el siguiente orden decreciente: corazón, hígado, músculo esquelético, páncreas, bazo, pulmones y eritrocitos²⁰, de modo tal que se comportaría como un marcador menos específico de injuria hepática y de acumulación de grasa intrahepática.

Tabla 2. Biomarcadores de función hepática según factores de riesgo cardiometabólico individuales, síndrome metabólico, MetS Z-Score y Riesgo de Framingham.

Condición	TGO	p	TGP	p	Índice TGO/TGP	P	GGT	p
CC elevada								
Ausente	22,9 (14,0-29,9)	0,169	18,9±9,6	0,640	1,11 (1,02-1,37)	0,011	10,2 (7,4-17,4)	0,005
Presente	16,8 (12,8-24,0)		19,9±10,7		0,97 (0,76-1,19)		15,5 (10,0-23,0)	
Presión arterial elevada								
Ausente	19,0 (13,3-29,4)	0,281	19,4±10,2	0,811	1,08 (0,84-1,28)	0,152	11,4 (7,7-18,2)	0,001
Presente	17,0 (12,8-23,4)		19,9±10,7		0,98 (0,75-1,19)		17,3 (11,8-23,6)	
Hipertensión arterial								
Ausente	16,3 (12,8-28,4)	0,971	18,7±9,8	0,400	1,08 (0,84-1,32)	0,255	11,8 (8,0-17,7)	0,001
Presente	17,8 (13,0-23,5)		20,4±11,1		0,96 (0,76-1,18)		17,3 (12,2-28,5)	
HDLc baja								
Ausente	16,7 (14,4-21,2)	0,869	18,6±8,6	0,569	1,02 (0,85-1,24)	0,616	11,7 (7,9-23,8)	0,852
Presente	18,0 (12,5-26,2)		19,9±10,8		1,06 (0,79-1,21)		14,8 (9,4-21,1)	
TGL elevados								
Ausente	17,9 (12,7-25,0)	0,673	18,6±9,4	0,026	1,08 (0,84-1,28)	0,037	13,7 (8,6-21,0)	0,472
Presente	18,2 (13,0-25,7)		23,5±12,9		0,88 (0,73-1,09)		15,1 (11,5-21,5)	
Glucosa alterada								
Ausente	17,8 (13,0-24,7)	0,480	18,9±9,5	0,010	1,07 (0,82-1,24)	0,037	16,1 (9,7-22,3)	0,028
Presente	19,6 (13,0-31,0)		27,3±16,2		0,82 (0,68-1,02)		19,0 (14,3-31,9)	

Tabla 2. Continuación

Condición	TGO	p	TGP	p	Índice TGO/TGP	P	GGT	p
Síndrome Metabólico								
Ausente	18,2 (13,1-27,8)	0,512	18,7±9,9	0,189	1,09 (0,86-1,32)	0,011	11,8 (7,8-18,3)	0,005
Presente	17,4 (12,8-23,8)		21,1±11,0		0,90 (0,73-1,16)		17,2 (11,9-23,8)	
MetS Z-Score > 1								
Ausente	17,2 (13,0-24,8)	0,406	18,8±9,3	0,006	1,07 (0,84-1,23)	0,042	13,6 (8,2-20,4)	0,021
Presente	21,3 (12,7-29,4)		26,7±15,6		0,81 (0,72-1,04)		19,6 (13,2-30,1)	
Riesgo de Framingham moderado-alto								
Ausente	17,7 (12,9-25,6)	0,859	19,3±10,6	0,473	1,07 (0,83-1,23)	0,169	13,6 (8,1-20,8)	0,029
Presente	17,9 (15,5-24,0)		20,9±9,1		0,89 (0,75-1,11)		17,9 (12,6-25,0)	

Datos expresados como media±DE, o mediana (rango intercuartílico). p asociada a Prueba t-student no pareada o U Mann Whitney, según el caso.

TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma glutamiltransferasa; CC: circunferencia de cintura; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TGL: triglicéridos; MetS Z-Score: puntaje Z de severidad de síndrome metabólico.

Tabla 3. Análisis de regresión lineal entre actividad de enzimas hepáticas y factores de riesgo cardiometabólico individuales, síndrome metabólico, MetS Z-Score y Riesgo de Framingham.

Variables Dependientes	TGO			TGP			Índice TGO/TGP			GGT		
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p						
CC												
Modelo 1	-0,041 (0,142)	0,773	0,176 (0,119)	0,139	-5,265 (2,223)	0,020	0,450 (0,136)	0,001				
Modelo 2	-0,053 (0,132)	0,692	0,059 (0,114)	0,609	-2,821 (2,185)	0,199	0,366 (0,130)	0,005				
Modelo 3	0,030 (0,125)	0,812	0,098 (0,107)	0,357	-1,675 (2,056)	0,417	0,286 (0,123)	0,022				
PAS												
Modelo 1	0,075 (0,151)	0,618	0,110 (0,126)	0,386	-1,261 (2,405)	0,601	0,267 (0,148)	0,074				
Modelo 2	0,065 (0,144)	0,651	0,006 (0,125)	0,959	1,091 (2,391)	0,649	0,193 (0,144)	0,183				
Modelo 3	0,189 (0,125)	0,133	0,064 (0,108)	0,553	2,853 (2,072)	0,171	0,067 (0,127)	0,600				
PAD												
Modelo 1	0,201 (0,103)	0,053	0,137 (0,086)	0,117	0,281 (1,662)	0,866	0,052 (0,012)	<0,001				
Modelo 2	0,195 (0,010)	0,052	0,077 (0,087)	0,376	1,816 (1,662)	0,276	0,125 (0,125)	0,218				
Modelo 3	0,253 (0,094)	0,008	0,103 (0,082)	0,213	2,618 (1,582)	0,100	0,070 (0,097)	0,472				
HDLc												
Modelo 1	-0,103 (0,095)	0,280	-0,134 (0,079)	0,093	1,603 (1,513)	0,291	0,028 (0,095)	0,768				
Modelo 2	-0,102 (0,095)	0,286	-0,131 (0,082)	0,111	1,499 (1,5767)	0,344	0,036 (0,096)	0,707				
Modelo 3	-0,089 (0,096)	0,358	-0,125 (0,082)	0,130	1,740 (1,586)	0,275	0,021 (0,097)	0,832				

Tabla 3. Continuación

Variables Dependientes	TGO		TGP		Índice TGO/TGP		GGT	
	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
TGL								
Modelo 1	0,318 (0,604)	0,600	1,312 (0,494)	0,009	-23,734 (9,424)	0,013	1,268 (0,591)	0,034
Modelo 2	0,267 (0,559)	0,634	0,824 (0,477)	0,086	-13,006 (9,208)	0,160	0,885 (0,558)	0,115
Modelo 3	0,655 (0,515)	0,206	1,010 (0,435)	0,022	-7,763 (8,538)	0,365	0,497 (0,520)	0,341
Glucosa								
Modelo 1	0,444 (0,248)	0,076	0,678 (0,202)	0,001	-10,769 (3,892)	0,006	0,163 (0,249)	0,513
Modelo 2	0,435 (0,246)	0,079	0,618 (0,207)	0,003	-9,391 (4,034)	0,021	0,094 (0,250)	0,706
Modelo 3	0,576 (0,234)	0,015	0,684 (0,196)	0,001	-7,652 (3,890)	0,051	-0,045 (0,240)	0,852
Mets Z-Score								
Modelo 1	0,008 (0,009)	0,358	0,023 (0,007)	0,002	-0,428 (0,140)	0,003	0,022 (0,009)	0,012
Modelo 2	0,008 (0,008)	0,367	0,016 (0,007)	0,025	-0,272 (0,137)	0,050	0,049 (0,038)	0,197
Modelo 3	0,015 (0,007)	0,048	0,019 (0,006)	0,002	-0,851 (0,789)	0,281	0,010 (0,007)	0,196
Riesgo de Framingham								
Modelo 1	-0,011 (0,047)	0,821	0,048 (0,039)	0,223	-1,758 (0,733)	0,018	0,140 (0,045)	0,002
Modelo 2	-0,015 (0,044)	0,740	0,008 (0,038)	0,832	-0,942 (0,718)	0,192	0,112 (0,043)	0,010
Modelo 3	0,044 (0,026)	0,093	0,036 (0,022)	0,111	-0,120 (0,434)	0,782	0,052 (0,026)	0,049

p asociada a regresión lineal. Modelo 1: sin ajuste. Modelo 2: ajustado por sexo. Modelo 3: ajustado por sexo y edad.

TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma glutamiltransferasa; CC: circunferencia de cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TGL: triglicéridos; MetS Z-Score: puntaje Z de severidad de síndrome metabólico.

Tabla 4. Área bajo la curva de los biomarcadores de función hepática para detección de síndrome metabólico, MetS Z-Score elevado y riesgo de Framingham medio-alto.

Condición a detectar	TGO	TGP	Índice TGO/TGP	GGT
Síndrome metabólico	0,478 (0,381-0,576)	0,558 (0,460-0,656)	0,370 (0,274-0,465)	0,647 (0,553-0,741)**
MetS Z-Score elevado	0,576 (0,414-0,739)	0,674 (0,511-0,836)*	0,334 (0,182-0,486)	0,689 (0,552-0,827)*
Riesgo de Framingham moderado-alto	0,520 (0,408-0,633)	0,555 (0,436-0,673)	0,413 (0,294-0,532)	0,636 (0,523-0,749)*

Datos expresados como ABC (intervalo de confianza 95%).

* $p < 0,05$ para la hipótesis nula $ABC = 0,05$. ** $p < 0,01$ para la hipótesis nula $ABC = 0,05$.

ABC: área bajo la curva; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma glutamiltransferasa; MetS Z-Score: puntaje Z de severidad de síndrome metabólico.

La distribución y concentración tisular relativa de la TGP es similar a la de la TGO pero su actividad es significativamente diferente. Tiene niveles de actividad más elevados en el hígado, seguido por los riñones, miocardio, musculo esquelético, páncreas, bazo, pulmón y eritrocitos²⁰, por lo que se considera un marcador más específico de la función hepática. En relación a la transaminasa TGP y su papel dentro de las ECM, las evidencias son algo más consistentes. Dentro de diferentes cohortes los niveles de TGP se han hallado asociados al riesgo de enfermedades cardiovasculares, SM y diabetes^{7, 21}.

El presente trabajo evidenció una relación directa de la actividad de TGP con los valores de TGL, glucosa, y MetS Z-Score luego de ajuste por edad y sexo y mostró valor predictivo significativo para identificar los individuos con un puntaje de severidad de SM elevado. En conjunto, nuestros hallazgos indican que la TGP no solo refleja la presencia de alteraciones metabólicas relacionadas con elevado riesgo de desarrollo de ECM sino también su severidad al reunirse en un mismo individuo. Labayen *et al.*²², utilizando otra forma de cálculo para el puntaje de la severidad del SM, y Fermín *et al.*²³ con el mismo MetS Z-Score aplicado en el presente trabajo demostraron correlación entre los niveles de TGP y la severidad del SM en adolescentes.

Del mismo modo, los resultados son concordantes con lo informado por otros autores que, a partir de los datos provenientes del estudio de Framingham, observaron una relación significativa de la TGP con el SM y los diversos factores de RCM que se agrupan en este síndrome, concluyendo que niveles de TGP < 40 U/L están asociados estrechamente a RCM en forma continua, más que por elevarse hasta sobrepasar un punto de corte en particular¹⁷. Al respecto es importante mencionar que la inmensa mayoría de los

participantes de nuestro estudio (97,8%) presentó valores de TGP menores de 40 U/L.

Para comprender cómo y por qué las aminotransferasas TGO y TGP pueden servir como biomarcadores de las ECM es necesario remitirse a nuevos conceptos surgidos a partir de la información que proveen los estudios de genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica. La TGP juega un papel clave en el metabolismo intermediario de la glucosa (neoglucogénesis hepática), aminoácidos y ácidos grasos mientras que la actividad de la TGO está involucrada en la síntesis hepática de glucosa, la gliceroneogénesis en adipocitos, metabolismo de aminoácidos, intercambio de metabolitos entre mitocondria y citoplasma y captación celular de ácidos grasos de cadena larga²⁴.

Más allá de la concepción clásica de los niveles de TGO y TGP como marcadores de injuria o disrupción de la membrana de los hepatocitos, los estudios de "ómica" sugieren que las aminotransferasas son, además, biomarcadores sucedáneos del "funcionamiento metabólico hepático" y de sus perturbaciones²⁴. Sookoian *et al.*²⁵ demostraron que el hígado graso, una manifestación hepática del SM, está asociado a una expresión hepática disregulada de las aminotransferasas y que su aumento en circulación es consecuencia del aumento de la necesidad de transaminación para hacer frente al desarreglo metabólico hepático asociado al incremento de la neoglucogénesis e insulinoresistencia, como una adaptación hepática a las demandas energéticas que aparecen en el contexto del desarrollo del SM.

Por su parte, la proporción entre TGO y TGP o índice De Ritis es descrito como otro marcador útil para el diagnóstico y pronóstico de diversas patologías

hepáticas. En nuestro estudio el índice TGO/TGP demostró relación inversa con CC, TGL, glucosa, MetS Z-Score y riesgo de Framingham, si bien no fue independiente del sexo y edad. También presentó valores significativamente inferiores en los participantes con obesidad abdominal, TGL elevados, glucosa alterada, SM y MetS Z-Score elevado, reflejando probablemente un aumento de la grasa intrahepática, insulinoresistencia y, en consecuencia, el aumento de la TGP asociado a las alteraciones metabólicas que el SM encierra. En diferentes poblaciones, trabajos anteriores han informado de la asociación inversa entre el índice TGO/TGP y el SM e insulinoresistencia^{26, 27}, mientras que Labayen *et al.*²² informaron de una relación inversa significativa entre la severidad del SM y el índice De Ritis en adolescentes de ambos sexos. Yadav *et al.*²⁸ en un estudio prospectivo reportaron que el índice predijo el desarrollo del SM e incrementó el valor predictivo de los componentes del SM para identificar a los individuos en riesgo de presentar SM. En contraposición, nuestra investigación no confirmó valor predictivo significativo del índice para SM, MetS Z-Score elevado o riesgo de Framingham moderado-alto, lo cual posiblemente se deba a la naturaleza transversal de nuestras observaciones.

Respecto de la gamma-glutamyl transferasa, en este trabajo se comportó como el marcador de función hepática que reveló mayor número de relaciones significativas con el RCM, demostrando capacidad predictiva significativa para las tres condiciones evaluadas: SM, MetS Z-Score elevado y riesgo de Framingham moderado-alto, con ABC similares a las encontradas por otros autores para SM²⁹ y para elevado RCM²². Para nuestro conocimiento no existen referencias anteriores que hayan informado de la capacidad predictiva de la GGT en adultos venezolanos para riesgo de Framingham moderado-alto ni para la severidad del SM, utilizando un score continuo para establecer esta última. En línea con dichas observaciones el análisis de los datos de Framingham permitió reconocer una asociación positiva de la GGT con el IMC, presión arterial y las concentraciones séricas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, TGL y glucosa³⁰. En otras poblaciones también se ha informado que el incremento de los valores de GGT se acompaña del aumento del número de factores de riesgo cardiovascular reunidos en cada individuo y del riesgo de SM^{31, 32}.

Clásicamente la actividad de la GGT se ha empleado como indicador de disfunción hepatobiliar y consumo excesivo de alcohol. Se trata de una glicoproteína dimérica expuesta en la cara externa de la membrana plasmática de la mayoría de las células eucariotas, especialmente expresada en el sistema

hepatobiliar (hepatocitos y colangiocitos), riñón, intestino y epidídimo³³. Al hidrolizar el enlace gamma-glutamyl del glutathione (GSH) y de los conjugados S-glutation, la GGT está involucrada en lo que se ha llamado el "ciclo del glutathione", un proceso que permite mantener la homeostasis de la cisteína, preservar los niveles intracelulares de GSH y el estatus redox de la célula³⁴.

Sin embargo, a lo largo de los años se ha probado el rol prooxidante paradójico que puede ejercer la GGT en el microambiente extracelular bajo determinadas condiciones, brindando explicación a la asociación entre GGT y diversas patologías en donde el estrés oxidativo y la inflamación son parte de los mecanismos fisiopatológicos. En tal sentido, la elevación de los niveles de GGT puede ser reflejo o marcador de una inadecuada defensa antioxidante y de estrés oxidativo in vivo, especialmente en conjunción con inflamación y necrosis tisular^{34, 35}. El clivaje del GSH mediado por GGT también puede dar lugar a reacciones de daño oxidativo como la lipoperoxidación de las lipoproteínas de baja densidad y ejercer acción prooxidante y proinflamatoria local³⁵. En placas ateroscleróticas se ha demostrado actividad catalítica de GGT que a su vez, se correlaciona con la actividad sistémica de GGT^{35, 36}. En el futuro será clave discernir si la GGT está involucrada directamente en la génesis de las ECM o es un epifenómeno de factores de RCM coexistentes o comorbilidades. Probablemente, como en el caso de las aminotransferasas, será el avance y aplicación de los análisis "ómicos" lo que pueda arrojar luz sobre la relación GGT-RCM.

Es importante considerar que el presente trabajo tiene limitaciones. En primer lugar, no se realizó la detección serológica para los virus de hepatitis ni tampoco examen de ultrasonido de hígado y vesícula biliar para descartar que la variación de los biomarcadores de función hepática se debiera a enfermedades hepatobiliares de diferente índole. En segundo lugar, el tamaño de la muestra relativamente limitado pudo introducir sesgos y limitar el poder para detectar relaciones y el valor predictivo de los biomarcadores evaluados. En tercer lugar, la naturaleza transversal del estudio no permite establecer relaciones causales entre los biomarcadores de función hepática evaluados y las ECM.

En conclusión, se confirmó una relación de las enzimas hepáticas, especialmente de GGT y TGP, con el SM y algunos de sus componentes individuales, con el riesgo de Framingham y la severidad del SM. Estas relaciones fueron significativas pero modestas, aunque

para el caso de las relaciones de riesgo de Framingham elevado-GGT y MetS Z-Score elevado-TGP se mantuvieron significativas, incluso, ajustando por sexo y edad. Será necesario realizar estudios prospectivos representativos de la población venezolana para aclarar las relaciones existentes entre las enzimas hepáticas y las enfermedades cardiometabólicas.

AGRADECIMIENTOS

A la Agencia Adventista de Desarrollo y Recursos Asistenciales (ADRA), en especial al personal

integrante del Departamento de Salud de la Iglesia Adventista del Séptimo Día, Central de Valencia-Carabobo, Venezuela quienes con gran espíritu de colaboración y servicio facilitaron materialmente la logística y espacio necesario para realizar las sesiones de despistaje previstas.

Al personal directivo, médico y de enfermería del Ambulatorio Dr. Miguel Franco por su apoyo y colaboración durante las jornadas de despistaje realizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1736-1788.
- 2) Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2014. Caracas, Venezuela: Ministerio del Poder Popular para la Salud; 2018.
- 3) Gurka MJ, Lilly CL, Oliver MN, DeBoer MD. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: a confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. *Metabolism* 2014;63(2):218-225.
- 4) Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. *Thromb Res* 2012;130 Suppl 1:S12-15.
- 5) Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 2014; 236(1):7-17.
- 6) Rahmani J, Miri A, Namjoo I, Zamaninour N, Maljaei MB, Zhou K *et al*. Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than one million participants. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(5):555-562.
- 7) Yun KE, Shin CY, Yoon YS, Park HS. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis* 2009;205(2):533-537.
- 8) Abbasi A, Bakker SJ, Corpeleijn E, van der A DL, Gansevoort RT, Gans RO *et al*. Liver function tests and risk prediction of incident type 2 diabetes: evaluation in two independent cohorts. *PLoS One* 2012;7(12): e51496.
- 9) 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;106:132-136.
- 10) Kim HR, Han MA. Association between Serum Liver Enzymes and Metabolic Syndrome in Korean Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(8):1658.
- 11) Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Segunda Edición. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1998.
- 12) Organización Mundial de la Salud. El Estado Físico: Uso e Interpretación de la Antropometría. WHO Technical Report Series, 854. Ginebra: World Health Organization; 1995. (Citado el 18 de junio de 2020). Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf;jsessionid=6FC4A30C4FE2956CF4B11829C1FF3B79?sequence=1.
- 13) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2571.
- 14) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA *et al*. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645.
- 15) American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 Suppl1:S13-S27.

- 16) Wilson P, D'Agostino R., Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847.
- 17) Porter SA, Pedley A, Massaro JM, Vasan RS, Hoffmann U, Fox CS. Aminotransferase levels are associated with cardiometabolic risk above and beyond visceral fat and insulin resistance: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(1):139-146.
- 18) Chen SC, Tsai SP, Jhao JY, Jiang WK, Tsao CK, Chang LY. Liver Fat, Hepatic Enzymes, Alkaline Phosphatase and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 132,377 Adults. *Sci Rep* 2017;7(1):4649.
- 19) Nikniaz L, Nikniaz Z, Tabrizi JS, Sadeghi-Bazargani H, Farahbakhsh M. Is within-normal range liver enzymes associated with metabolic syndrome in adults? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42(1):92-98.
- 20) David H. Vroon DH, Israili Z. Aminotransferases. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3era edición. Boston: Butterworths; 1990. p. 492-493.
- 21) Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007;191(2):391-396.
- 22) Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Davis CL, Rodríguez G, González-Gross M et al. Liver enzymes and clustering cardiometabolic risk factors in European adolescents: the HELENA study. *Pediatr Obes* 2015;10(5):361-370.
- 23) Fermín CR, Lee AM, Filipp SL, Gurka MJ, DeBoer MD. Serum Alanine Aminotransferase Trends and Their Relationship with Obesity and Metabolic Syndrome in United States Adolescents, 1999-2014. *Metab Syndr Relat Disord* 2017;15(6):276-282.
- 24) Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2015;21(3):711-725.
- 25) Sookoian S, Castaño GO, Scian R, Fernández T, Dopazo H, Rohr C et al. Serum aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease are a signature of liver metabolic perturbations at the amino acid and Krebs cycle level. *Am J Clin Nutr* 2016;103(2):422-434.
- 26) Kawamoto R, Kohara K, Kusunoki T, Tabara Y, Abe M, Miki T. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in non-obese Japanese adults. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:117.
- 27) Deepa P, Sasivathanam N. A Study of AST/ALT Ratio in Metabolic Syndrome. *IJCMR* 2017;4(1):28-30.
- 28) Yadav D, Choi E, Ahn SV, Baik SK, Cho YZ, Koh SB et al. Incremental Predictive Value of Serum AST-to-ALT Ratio for Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG Study. *PLoS One* 2016;11(8):e0161304.
- 29) Lee JG, Lee S, Kim YJ, Jin HK, Cho BM, Kim YJ et al. Multiple biomarkers and their relative contributions to identifying metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2009;408(1-2):50-55.
- 30) 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;18:417:19-25.
- 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;8(1):16533.
- 32) Wang S, Zhang J, Zhu L, Song L, Meng Z, Jia Q et al. Association between liver function and metabolic syndrome in Chinese men and women. *Sci Rep* 2017;7:44844.
- 33) Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med* 2016;4(24):481.
- 34) Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers* 2015;2015:818570.
- 35) Corti A, Belcastro E, Dominici S, Maellaro E, Pompella A. The dark side of gamma-glutamyltransferase (GGT): Pathogenic effects of an 'antioxidant' enzyme. *Free Radic Biol Med* 2020;S0891-5849(20):31242-9.
- 36) 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(1):119-127.