

ARTIGO ORIGINAL

Acta Med Port 2010; 23: 579-588

ASSOCIAÇÃO DA GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE

Com a Síndrome Metabólica e o Risco Cardiovascular

Maria do Carmo MARTINS, Luís Lima FALEIRO, Beatriz AFONSO, Aidil FONSECA

RESUMO

Em amostra populacional portuguesa constituída por 123 indivíduos (52 homens e 71 mulheres), utentes de uma consulta de cardiologia, estudou-se a associação da enzima gama glutamil transferase (GGT) com indicadores de transtornos metabólicos reconhecidos como capazes de acelerar o processo aterosclerótico, insulino-resistência (hiperglicémia, hiperinsulinémia, IR-HOMA ≥ 3), obesidade, dislipidémias (mormente as ricas em triglicéridos e com baixos valores de HDL-c, hipercolesterolémias).

Observou-se subida dos níveis séricos da GGT com o aumento do risco de cada um dos indicadores considerados e o mesmo sucedeu nos indivíduos classificados como tendo síndrome metabólica (SM) (12.9% dos homens e 4.2% das mulheres). A obesidade parece condicionar todos os factores de risco pois estes aparecem em mais altas prevalências nos indivíduos obesos relativamente aos não obesos. Contudo, mesmo nos não obesos são consideráveis as percentagens de insulino-resistência e dislipidémias, nomeadamente as hipercolesterolémias em ambos os sexos, as hipertriglicéridémias e baixas concentrações de HDL-c, nos homens.

Verificou-se associação dos níveis séricos da GGT a cada um dos factores de risco considerados e também à SM. O facto de essa associação, em ambos os sexos, ser particularmente forte com a insulino-resistência, levou a admitir a existência de elevada percentagem de fígado gordo não alcoólico (NAFLD) nos indivíduos em estudo.

Porque a GGT se determina laboratorialmente de forma simples, rápida e fiável e se associa a importantes factores de risco condicionantes da diabetes tipo 2 e das DCV, conclui-se deverem os seus níveis séricos ser tidos em conta como marcador que é da insulino-resistência e sempre que clinicamente se ponha a hipótese da existência de NAFLD e haja obesidade.

M.C.M., B.A., A.F.: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Lisboa
L.L.F.: Departamento de Cardiologia. IPR. Lisboa

© 2010 CELOM

SUMMARY

ASSOCIATION OF GAMMA GLUTAMYLTRANSFERASE, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk

Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) has been used as a marker of alcohol induced liver disease. Recent epidemiology and pathology studies have suggested its independent role in the pathogenesis and clinical evolution of cardiovascular diseases (CVD) promoting atherosclerosis through an oxidative process leading, within the atherosclerotic plaque, to LDL oxidation, metalloproteinase activation, cell proliferation and apoptosis.

Besides it is known that GGT levels rise even in the normal range, with obesity and hepatic steatosis occurs, it is thought, which originates insulin resistance (IR). Being sure that IR is important in the development of type 2 diabetes and CVD, both very prevalent in Portugal, the authors considered as relevant to study the association of GGT with markers of multiple metabolic derangements: insulin-resistance (hyperinsulinemia, hyperglycemia,

IR-HOMA ≥ 3), obesity and dyslipidemia. So, a Portuguese sample population, consisted of 123 subjects (52 male and 71 female) was organized. As results were observed: elevation of GGT serum levels with the increasing risk of every marker and the same happened with metabolic syndrome and its components; compared with non obese the group of obese subjects exhibited elevated prevalence of risk factors, though in non obese subjects the percentages of insulin-resistance and dyslipidemias were high (hypercholesterolemia in both sexes, hypertriglyceridemia and low concentrations of HDL-c in men); association of serum GGT levels with every risk factor and metabolic syndrome. Though, as the association with the insulin-resistance state was particularly strong, it is thought that a high prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was present in the studied population.

As serum determination of GGT activity is a low-cost, highly sensitive, accurate and frequently used laboratory test and there is association of this enzyme with the most important risk factors of diabetes type 2 and CVD, its serum levels should be considered as a marker of insulin-resistance when NAFLD is supposed to be present or there is obesity.

INTRODUÇÃO

A GGT é desde há muito considerada como marcador de doença hepatobiliar e do consumo ou abuso do álcool. Todavia a enzima, nos seus níveis séricos elevados, mesmo dentro do respectivo intervalo de referência, aparece, à luz de estudos recentes de carácter epidemiológico, como desempenhando papel independente na patogénese, evolução clínica e mortalidade das Doenças Cardiovasculares (DCV) quer estas tenham ocorrência cardíaca quer cerebral¹⁻⁴.

Esta associação da elevação dos níveis séricos da GGT com as DCV tem vindo a merecer interpretações diversas, cada vez melhor corroboradas por evidências experimentais. Aceita-se hoje, cremos poder referir, em síntese, que lhe correspondem, a essa elevação, processos fisiopatológicos a nível hepático que traduzem a existência de NAFLD. Esta será consequência do desenvolvimento de transtornos metabólicos que, iniciados por insulino-resistência (IR) vêm a enquadrar-se na denominada SM com seu conjunto de componentes aterogénicos que se acumulam nos indivíduos: dislipidémias ricas em triglicéridos e com baixas concentrações das HDL, glicemia e/ou insulina elevadas, hipertensão, obesidade, mormente visceral, sinais de inflamação traduzidos por aumento em circulação de citocinas e factores pró-coagulantes. Em paralelo demonstra-se, por estudos histoquímicos adequados, que a GGT está activa na sua missão catalítica, nas placas ateroscleróticas quer das artérias coronárias quer das artérias cerebrais, admitindo-se que nelas possa ser sintetizada nos macrófagos presentes na íntima arterial ou ter a sua origem na GGT circulante por ligação às LDL ou apo B⁵⁻⁶.

As fortes associações entre os níveis séricos da GGT e numerosos factores de risco cardiovascular que estu-

dos de base populacional referem, têm, como elemento unificador, a IR. Esta, em relação com a disfunção endotelial que provoca, seria responsável pelo desencadear de uma cascata de eventos que iria promover ou acelerar o processo aterosclerótico e, conseqüentemente, as DCV.

Como objectivo, no presente trabalho, propomo-nos avaliar, em amostra populacional portuguesa, constituída por utentes de uma consulta de cardiologia, se a determinação da GGT pode ser útil no diagnóstico das anomalias metabólicas referidas e capazes de conduzirem ao aumento do risco de aterosclerose e, conseqüentemente, à sua prevenção precoce, com os benefícios previsíveis na eclosão de diabetes tipo 2 e no controlo das DCV. Associámos para tal os níveis séricos de GGT com os seguintes factores de risco cardiovascular: insulino-resistência, obesidade e dislipidémias.

MATERIALE MÉTODOS

Amostra populacional

A amostra populacional foi constituída por 123 indivíduos (52 homens e 71 mulheres) com idades superiores a 30 anos, clinicamente referidos como não diabéticos mas com patologia cardiovascular e/ou antecedentes familiares de DCV ou diabetes tipo 2.

Todos os indivíduos estavam, no momento da colheita de sangue, em jejum de, pelo menos, 12 horas.

Exames laboratoriais

Os parâmetros bioquímicos foram determinados por métodos enzimáticos colorimétricos em auto analisador Hitachi 911 (Boehringer Mannheim, Kobe, Japan), com reagentes Roche Diagnostics GmbH. Mediu-se a activi-

dade enzimática da gama glutamil transferase de acordo com a metodologia recomendada pela International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Quantificaram-se a glicose, o colesterol total, HDL-c, e triglicéridos, pelos métodos de GOD-PAP, CHO-PAP, HDL-c Plus e GPO-PAP respectivamente, com coeficientes de variação intra e inter-ensaios a definirem boa precisão dos resultados.

As concentrações séricas da insulina foram processadas em auto analisador IMMULITE pelo método imunométrico enzimático quimioluminescente em fase sólida, utilizando reagentes IMMULITE Diagnostic Products Corporation.

Determinou-se o índice de massa corporal (IMC) como usualmente, através do quociente peso em kg sobre a altura ao quadrado em metros.

O índice de resistência à insulina (HOMA) calculou-se de acordo com a fórmula proposta por Matthews et al, (insulina em jejum $\mu\text{U/mL}$ x glicose em jejum, $\text{mmol/L}/22.5$)⁷.

FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Hiperglicémia

Considerámos como hiperglicémicos os indivíduos com concentrações de glicose em jejum superiores a 6.1 mmol/L.

Dislipidémias

Considerámos como dislipidémicos os indivíduos que detinham isoladamente ou em concomitância os níveis seguintes de concentrações: colesterol total ≥ 4.9 mmol/L, colesterol HDL ≤ 1.16 mmol/L, triglicéridos ≥ 2.05 mmol/L, de acordo com as Recomendações da Sociedade Portuguesa de Aterosclerose⁸.

Insulino-resistência

Na população analisada o percentil 75 dos valores de HOMA foi três. A insulino-resistência foi assim identificada sempre que HOMA ≥ 3 e/ou intolerância à glicose (glicose em jejum ≥ 6.1 mmol/L e ou glicémia às duas horas pós ingestão 75g de glicose ≥ 7.8 mmol/L).

Obesidade

Foram classificados como obesos os indivíduos com IMC igual ou superior a 30 Kg/m^2 ⁹.

Síndrome metabólica

De acordo com os critérios propostos pela OMS¹⁰, considerou-se a presença de síndrome metabólica, em todos os participantes que apresentassem as seguintes características:

Insulino-resistência mais dois dos seguintes factores de risco: IMC ≥ 30 Kg/m^2 , triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L, HDL-

c < 0.9 mmol/L para os homens e < 1.0 mmol/L para as mulheres.

Análise Estatística

Analysaram-se os dados separadamente nos homens e nas mulheres dadas as diferenças, estatisticamente significativas, das actividades enzimáticas da GGT entre os dois sexos, e os resultados dos diferentes factores de risco foram estratificados por tercís.

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado nas comparações dos níveis de GGT de acordo com os tercís dos parâmetros considerados.

Usou-se o teste de Mann-Whitney na comparação dos níveis séricos de GGT, de acordo com a ausência e a presença dos factores de risco considerados.

As proporções foram comparadas pelo teste de χ^2 e quando necessário, pelo teste de Fisher.

A força das associações foi estimada pelo *odds ratios* (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) através de regressão logística.

As variáveis que, por regressão logística binária, univariada, apresentaram uma associação estatisticamente significativa com valores elevados de GGT, foram analisadas, subsequentemente, por regressão logística multivariada.

Foram considerados valores elevados de GGT os superiores ao 3º tercil da respectiva distribuição (≥ 33 U/L nos homens e ≥ 17 U/L nas mulheres).

As correlações entre os conjuntos de dados foram calculadas através do teste de correlação de Spearman.

Para o tratamento estatístico dos dados, utilizou-se o programa SPSS para Windows versão 14.0. (Chicago, Illinois, EUA).

Considerámos como estatisticamente significativo um valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

Os Quadros 1 e 2 referem, para homens e mulheres, a mediana e a amplitude inter-quartis dos valores de GGT, de acordo com as variáveis consideradas, de concentrações agrupadas em tercís.

De notar que, em ambos os sexos, os níveis de GGT subiram sempre, à medida que as diferentes variáveis se apresentavam com valores mais elevados; como única excepção o HDL-c que baixou. A subida dos níveis de GGT foi, em ambos os sexos, estatisticamente significativa para HOMA e IMC; nas mulheres essa subida teve também significado estatístico para insulina, colesterol total e triglicéridos.

Quadro 1 – Mediana e amplitude inter-quartis dos valores de GGT, de acordo com os tercís das variáveis consideradas

HOMENS				
Variáveis	1º Tercil	1º Tercil	1º Tercil	p
Glicose, mmol/L (mg/dL)	< 4.93 < 91	≥ 4.93 < 5.58 ≥ 91 < 99	≥ 5.58 ≥ 99	NS
GGT, U/L	23.0 (18.5-40.5)	28.0 (22.0-49.5)	33.0 (26.3-54.8)	
Insulina, pmol/L (μUI/mL)	< 57.4 < 7.6	≥ 57.4 < 98.7 ≥ 7.6 < 11.9	≥ 98.7 ≥ 11.9	
GGT, U/L	24.0 (20.0-32.0)	30.0 (21.5-50.0)	38.5 (28.8-60.0)	
IR-HOMA GGT, U/L	< 1.88 23.0 (16.0-28.0)	≥ 1.88 < 3.38 33.0 (24.5-53.0)	≥ 3.38 38.5 (28.8-60.0)	< 0.01
Colesterol, mmol/L (mg/dL)	< 4.83 < 188	≥ 4.83 < 5.74 ≥ 188 < 220	≥ 5.74 ≥ 220	NS
GGT, U/L	23.0 (17.0-36.5)	28.0 (22.5-49.5)	37.0 (27.8-53.3)	
HDL-c, mmol/L (mg/dL)	< 1.08 < 42	≥ 1.08 < 1.34 ≥ 42 < 52	≥ 1.34 ≥ 52	
GGT, U/L	34.0 (24.5-51.5)	32.0 (24.0-50.0)	23.0 (19.3-31.0)	
Triglicéridos, mmol/L (mg/dL)	< 1.25 < 120	≥ 1.25 < 1.89 ≥ 120 < 167	≥ 1.89 ≥ 167	NS
GGT, U/L	23.0 (14.0-50.0)	28.0 (22.0-42.0)	33.5 (26.8-54.0)	
IMC, Kg/m² GGT, U/L	< 27.0 23.0 (19.0-28.0)	≥ 27.0 < 29.8 33.0 (22.8-51.8)	≥ 29.8 37.0 (23.5-50.5)	

Quadro 2 – Mediana e amplitude inter-quartis dos valores de GGT, de acordo com os tercís das variáveis consideradas

MULHERES				
Variáveis	1º Tercil	1º Tercil	1º Tercil	p
Glicose, mmol/L (mg/dL)	< 4.59 < 82	≥ 4.59 < 5.15 ≥ 82 < 92	≥ 5.15 ≥ 92	NS
GGT, U/L	14.0 (11.8-16.3)	12.5 (11.0-25.0)	18.0 (13.5-24.5)	
Insulina, pmol/L (μUI/mL)GGT, U/L	< 52.3 < 7.09	≥ 52.3 < 82.4 ≥ 7.09 < 9.79	≥ 82.4 ≥ 9.79	
GGT, U/L	12.0 (10.0-16.8)	16.0 (11.0-23.0)	20.0 (14.5-25.8)	
IR-HOMA GGT, U/L	< 1.53 12.0 (10.5-15.0)	≥ 1.53 < 2.27 16.5 (11.0-27.3)	≥ 3.38 20.0 (14.0-25.3)	< 0.01
Colesterol, mmol/L (mg/dL)	< 4.80 < 187	≥ 4.80 < 5.73 ≥ 187 < 222	≥ 5.73 ≥ 222	< 0.05
GGT, U/L	14.0 (11.8-19.0)	13.0 (9.5-17.5)	20.5 (13.0-27.0)	
HDL-c, mmol/L (mg/dL)	< 1.37 < 53	≥ 1.37 < 1.73 ≥ 53 < 67	≥ 1.73 ≥ 67	
GGT, U/L	15.0 (12.0-23.0)	16.5 (13.0-24.5)	12.5 (10.0-19.8)	
Triglicéridos, mmol/L (mg/dL)	< 0.91 < 77	≥ 0.91 < 1.29 ≥ 77 < 113	≥ 1.29 ≥ 113	< 0.001
GGT, U/L	12.0 (9.0-16.0)	17.0 (12.0-22.5)	20.5 (14.3-27.0)	
IMC, Kg/m² GGT, U/L	< 25.4 12.0 (11.0-18.0)	≥ 25.4 < 28.0 14.0 (9.8-19.0)	≥ 28.0 22.0 (14.0-25.0)	

Quadro 3 – Mediana e amplitude inter-quartis dos níveis séricos de GGT de acordo com o sexo e ausência e presença dos factores de risco considerados

	Homens	Mulheres
	GGT (U/L)	GGT (U/L)
Insulino-resistência		
Glicose em jejum > 6.1 mmol/L (110 mg/dL)		
Não	27.0 (21.0-45.0)	15.0 (11.0-22.0)
Sim	42.0 (33.0-54.0)*	20.5 (13.8-23.3)
Insulina em jejum > 108 pmol/L (15 µUI/mL)		
Não	27.0 (22.0-42.0)	14.0 (11.0-19.0)
Sim	37.0 (24.5-50.5)	22.5 (19.0-26.5)**
IR-HOMA ≥ 3		
Não	27.0 (21.5-42.0)	14.0 (11.0-22.0)
Sim	35.5 (21.8-54.0)	22.0 (17.0-24.0)*
Síndrome metabólica		
Não	28.0 (22.0-42.0)	14.5 (11.3-22.0)
Sim	43.5 (21.0-64.8)	24.0 (18.0-26.0)
Obesidade		
Não	27.5 (22.0-42.0)	14.0 (11.0-22.0)
Sim	34.0 (21.0-50.8)	20.0 (15.3-25.5)
Dislipidémias		
Colesterol ≥ 4.9 mmol/L (190 mg/dL)		
Não	22.5 (18.5-34.8)	13.5 (11.0-17.0)
Sim	32.0 (24.8-50.3)*	18.0 (12.0-24.5)*
HDL-c < 1.16 mmol/L (45 mg/dL)		
Não	25.0 (20.0-42.0)	16.0 (11.5-22.0)
Sim	33.0 (26.5-50.5)	19.5 (11.3-27.5)
Trigliceridos ≥ 2.05 mmol/L (180 mg/dL)		
Não	27.5 (21.0-42.0)	14.0 (11.0-22.0)
Sim	33.5 (26.8-54.0)	24.5 (19.0-44.3)*

O Quadro 3 refere a mediana e a amplitude inter-quartis dos níveis séricos de GGT, de acordo com o sexo e a ausência e presença dos factores de risco considerados. De notar que as diferenças inter medianas tiveram significado estatístico para hiperglicémia e hipercolesterolemia nos homens e nas mulheres para hiperinsulinémia, IR-HOMA ≥ 3, hipercolesterolemia e hipertrigliceridémia.

O Quadro 4 mostra a prevalência de IR, SM e dislipidémias de acordo com o sexo e a ausência e presença de obesidade.

Por análise de regressão logística univariada, Quadro 5, verificámos que os valores elevados de GGT, nos homens se associaram significativamente com a hiperglicémia (OR = 10.88; IC 95% = 1.20-98.47; $p < 0.05$), hiperinsulinémia (OR = 4.50; IC 95% = 1.16-17.41; $p < 0.05$) e com o IR-HOMA ≥ 3 (OR = 3.29; IC 95% = 1.00-10.79; $p < 0.05$). Nas mulheres verificaram-se associações com a hiperinsulinémia (OR = 12.17; IC 95% = 1.41-105.26; $p < 0.01$), IR-HOMA ≥ 3 (OR = 5.94 IC 95% = 1.14-31.02; $p < 0.05$) e hipertriglice-

ridémia (OR = 4.60; IC 95% = 1.11-19.19; $p < 0.05$).

Após análise de regressão logística multivariada verificámos que, nos homens, apenas a hiperglicémia (OR = 9.89; IC 95% = 1.04-94.53; $p < 0.05$) e nas mulheres a hipertrigliceridémia (OR = 5.48; 95% = 1.27-23.77; $p < 0.05$) se associaram de forma independente a valores elevados de GGT.

O Quadro 6 mostra as fortes correlações entre os valores de GGT e as variáveis consideradas.

As figuras 1 e 2 elucidam sobre a prevalência dos componentes da síndrome metabólica de acordo com os valores de GGT, menores e maiores ou iguais ao número limite superior do 3º tercil da respectiva distribuição. Como seria de esperar há acumulação desses componentes na subpopulação com mais altos valores de GGT.

DISCUSSÃO

Observámos na população estudada, Quadros 1e 2, elevação progressiva dos níveis séricos da GGT, à medida

Quadro 4 – Prevalência (%) de insulino-resistência, síndrome metabólica e dislipidémias, de acordo com o sexo e ausência ou presença de obesidade

	Homens		Mulheres	
	Obesidade		Obesidade	
	Não	Sim	Não	Sim
Insulino-resistência				
Glicose em jejum > 6.1 mmol/L (110 mg/dL)	13.2% (5/38)	8.3% (1/12)	7.3% (4/55)	8.3% (1/12)
Insulina em jejum > 108 pmol/L (µUI/mL)	13.2% (5/38)	58.3%** (7/12)	7.3% (4/55)	8.3% (1/12)
IR-HOMA ≥ 3	23.7% (9/38)	66.7%** (8/12)	9.1% (5/55)	16.7% (2/12)
Síndrome metabólica	7.9% (3/38)	50.0%*** (6/12)	0% (0/55)	16.7%** (2/12)
Dislipidémias				
Colesterol ≥ 4.9 mmol/L (190 mg/dL)	65.8% (25/38)	66.7% (8/12)	58.2% (32/55)	58.3% (7/12)
HDL-c ≤ 1.16 mmol/L (45 mg/dL)	31.6% (12/38)	58.3% (7/12)	3.6% (2/55)	8.3% (1/12)
Triglicéridos ≥ 2.05 mmol/L (180 mg/dL)	26.3% (10/38)	33.3% (4/12)	3.6% (2/55)	8.3% (1/12)

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

que as variáveis em estudo aumentavam nas respectivas concentrações. De notar que, com significação estatística sobressaem, em ambos os sexos, a IR-HOMA ($p < 0.01$) e o IMC ($p < 0.05$): nas mulheres é ainda de relevar o significado da insulina em jejum ($p < 0.01$), o colesterol total ($p <$

0.05) e sobretudo os triglicéridos ($p < 0.001$). Quando das variáveis referidas se passa para os conhecidos factores de risco de aterosclerose que cada uma pode representar ao ultrapassarem-se os *cut-off* discriminatórios do normal relativamente ao patológico, novamente verificámos que

Quadro 5 – Factores associados a valores elevados de GGT (OR)

Regressão Logística Binária Univariada	Homens	Mulheres
	GGT 33 U/L	GGT 17 U/L
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Glicose em jejum > 6.1 mmol/L (110 mg/dL)	10.88 (1.20-98.47)*	3.00 (0.51-17.60)
Insulina em jejum > 108 pmol/L (15 µUI/mL)	4.50 (1.16-17.41)*	12.17 (1.41-105.26)**
IR-HOMA ≥ 3	3.29 (1.00-10.79)*	5.94 (1.14-31.02)*
Triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L (180 mg/dL)	2.00 (0.65-6.19)	4.60 (1.11-19.19)*
HDL-c < 0.9 mmol/L (45 mg/dL)	0.50 (0.10-2.51)	0.35 (0.03-4.05)
Obesidade	2.69 (0.79-9.11)	2.59 (0.75-8.98)
Regressão Logística Multivariada	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Glicose em jejum > 6.1 mmol/L (110 mg/dL) Triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L (180 mg/dL)	9.89 (1.04-94.53)*	5.48 (1.27-23.77)*

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Quadro 6 – Correlação dos valores de GGT e variáveis consideradas

Variáveis	Homens N = 52	Mulheres N = 71
	Coefficiente de correlação	Coefficiente de correlação
Glicose em jejum	0.330*	0.203
Insulina em jejum	0.311*	0.416***
IR-HOMA	0.361**	0.450***
Colesterol total	0.273	0.280*
HDL-C	-0.221	-0.145
Trigliceridos	0.286*	0.511***
IMC	0.360*	0.359**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

a GGT sérica se elevou sempre com mais altos valores da mediana nos indivíduos com os factores de risco relativamente aos indivíduos que os não tinham Quadro 3.

Afigura-se-nos, como importante achado, o facto de termos observado que 34.6% dos homens e 12.7% das mulheres tinham IR (expressa pelo IR-HOMA), que em 12.9% dos indivíduos do sexo masculino e em 4.2% do sexo feminino essa IR se associava a mais dois dos factores de risco referidos¹¹ neles evidenciando a existência de SM. Significa esta síndrome um aumento da possibilidade de, os indivíduos por ela atingidos, virem a desenvolver uma série de anomalias que se torna necessário ter em conta na prevenção da diabetes tipo 2 e das DCV nomeadamente intolerân-

cia à glicose, metabolismo anómalo do ácido úrico, sobretudo por sua deficiente depuração renal, dislipidémias, aumento da actividade do sistema nervoso simpático, hipertensão, aumento dos factores procoagulantes como o PAI-1 e o fibrinogénio, disfunção endotelial^{11,12}.

De acordo com a interpretação científica actual a IR assinala uma cascata de eventos que conduz no fígado a deposição de gordura, a esteatose, embora continue controverso se a insuficiência hepática que esta vai provocar desempenha um papel primário no desenvolvimento da hiperinsulinémia e resistência à insulina ou é consequência destas. Esta presença de gordura no fígado em indivíduos não alcoólicos, NAFLD das iniciais da terminologia inglesa que lhe corresponde (non-alcoholic fatty liver disease) apresenta-se histologicamente de diferentes formas: ligeira (esteatose simples), esteatohepatite (esteatose acompanhada de inflamação lobular) e formas mais avançadas com fibrose, cirrose e mesmo carcinoma hepatocelular. No dizer de Carneiro de Moura¹³ a NAFLD é, na grande maioria dos casos uma doença benigna, atinge todos os segmentos da população, incluindo crianças e adolescentes e ocorre com alta prevalência nos países ocidentais, Portugal incluído, 14-24%, enquanto as formas mais graves de doença hepática com ela relacionadas existirão em 2-3% da população em geral.

Sobre a patogenia da NAFLD, ainda não totalmente compreendida, ela resulta da interacção de factores genéticos e ambientais e ocorre, segundo a opinião hoje mais aceite de duas agressões não necessariamente sequenciais. A primeira consiste no aumento do depósito de gordura, trigliceridos, (TG), no citoplasma do hepatócito sob acção da insulina. Em condições normais esta, a insulina, conver-

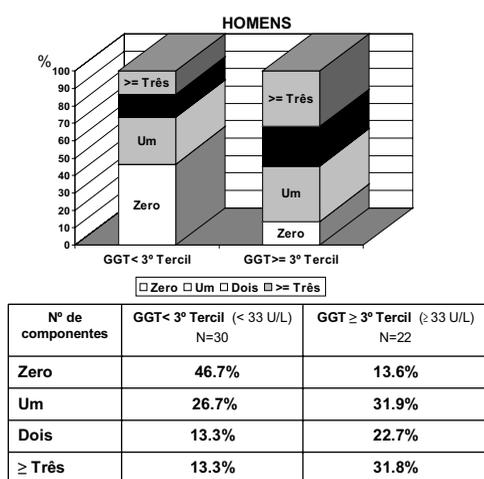


Fig. 1 – Prevalência (%) de componentes da síndrome metabólica de acordo com os valores de GGT (Menores e maiores ou iguais ao limite superior do 3º tercil da respectiva distribuição)

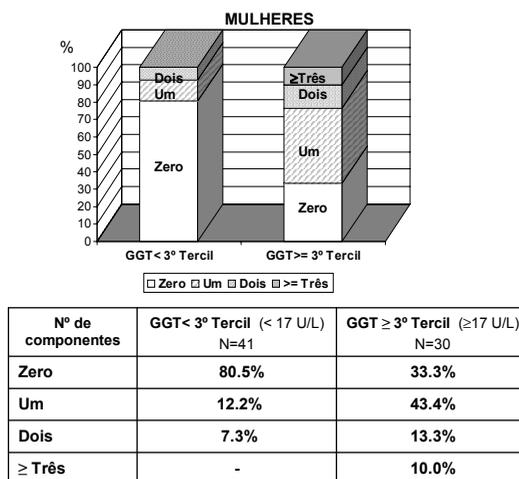


Fig. 2 – Prevalência (%) de componentes da síndrome metabólica de acordo com os valores de GGT (Menores e maiores ou iguais ao limite superior do 3º tercil da respectiva distribuição)

te os ácidos gordos livres (AGL) em TG mediante um processo oxidativo (mitocôndrias, perossomas) ou de reesterificação sendo os TG posteriormente englobados nas VLDL, forma sob a qual são excretados para a corrente sanguínea. Ora um aumento dos AGL e dos TG bloqueia a formação das VLDL e a gordura (TG) acumula-se no fígado.

A segunda agressão hepática tem a ver com o stress oxidativo que ali, no fígado, pode ocorrer e é capaz de fazer progredir a doença de esteatose a esteatohepatite e cirrose.

É que o aumento dos ácidos gordos intra hepáticos tanto pode estimular as células para que produzam colagénio (o processo da fibrose) como causar a sua morte, condições que só um exame histológico por biopsia pode esclarecer^{13,14}.

O aumento dos níveis séricos da GGT observado nos Quadros 1, 2 e 3 poderá explicar-se pela esteatose hepática que induziria a um acelerar da síntese da GGT e sua libertação para a corrente sanguínea através do desencadear das lesões hepatocelulares e do stress oxidativo referidos.

Neste stress oxidativo no fígado, como em outros órgãos e na placa aterosclerótica, a GGT é responsável pelo catabolismo e depois pelo renovar da síntese da Glutathione Reduzida (GSH), o mais importante antioxidante celular, através da hidrólise da ponte γ glutamil entre os grupos glutamil e cisteína, para originar a cisteína-glicina, seus precursores. Processa-se esta reacção com redução do Fe^{3+} a Fe^{2+} e libertação de radicais livres de oxigénio^{15,16}.

Em relação com este complexo mecanismo se incrimina a GGT directamente no processo aterosclerótico e se procuram estudos que esclareçam a sua inter relação com a ferritina sérica e outros *stocks* em ferro do organismo⁵.

O Quadro 3 diferencia factores de risco que a GGT localiza aumentando os seus níveis séricos à medida que eles se agravam, Quadros 1 e 2.

Esses factores de risco encadeiam-se e polarizam-se mutuamente em círculo vicioso de catastróficas consequências na saúde humana, é uma *Perfect Storm* como lhe chamam autores recentes¹⁷.

É que as condições da vida moderna, com regimens alimentares altamente calóricos e reduzida actividade física, predispõem para desequilíbrios energéticos que conduzem à obesidade, importante factor de risco da esteatose hepática, obesidade que a OMS classifica de verdadeira epidemia a nível mundial, com 50 milhões de indivíduos com excesso de peso. Caracteriza-se a obesidade por hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos associadas a stress oxidativo (mitocondrial e no retículo endoplasmático) que por sua vez acarretam consequências a nível celular e sistémico: insulino-resistência, produção de AGL, produção

de substâncias como a leptina, PAI-1, angiotensinogénio II, adiponectina (com acção antagonista à IR), factor de necrose tumoral alfa (FNT α) hormonas esteroides como estrogénios e cortisol, citocinas – o adipócito é hoje reconhecido como importante órgão endócrino.

A libertação de AGL pelo adipócito, na sequência de lipólise que a insulina favorece, é de extrema importância no ciclo de disfunções que provoca: altas concentrações sanguíneas de AGL induzem a acumulação intracelular de lípidos e resistência à insulina periférica, com aumento imediato da sua secreção, o que pode conduzir a uma diminuição da função e mesmo apoptose das células β pancreáticas.

É importante verificar, Quadro 4, que é enorme a percentagem de indivíduos obesos com IR e SM, sobretudo no sexo masculino, respectivamente de 66.7% e 50%, embora estas anomalias existam mesmo nos indivíduos não obesos. Já nas mulheres essas percentagens situam-se nos 16.7% quer para IR quer para SM apresentando as não obesas 9.1% de IR e ausência de SM.

Em confirmação da controvérsia que estes assuntos suscitam admitem alguns que, nesta circunstância de IR e SM em não obesos, a obesidade talvez constitua mais um efeito da IR e não desempenhe propriamente um papel directo na patogénese da NAFLD¹⁴.

A IR e a NAFLD, que os níveis séricos de GGT assinalam, aparecem também, logicamente, em numerosos estudos, como predizendo o desenvolvimento da diabetes tipo 2 e suas complicações em populações de diferentes origens, tal como o contributo extremamente importante desta doença no risco das DCV^{18,19}.

Ainda no Quadro 4 verificámos que os lípidos considerados, aparentemente, não parecem ser muito influenciados pela obesidade mas o risco aterogénico que representa cada uma das dislipidémias consideradas encontra-se bem presente, mesmo nos não obesos, onde atingem altas prevalências.

De assinalar ainda que as dislipidémias características do estado de IR e de SM, com triglicéridos altos e HDL-c baixo, são muito prevalentes, sobretudo nos homens e ainda que, homens e mulheres, têm, em grande percentagem, hipercolesterolemia.

Reconhece-se que a IR pode afectar, por um lado, os níveis séricos do colesterol graças à sua reconhecida associação com elevadas concentrações das VLDL e respectivas partículas remanescentes, que usualmente, conduzem à formação das LDL mas, por outro lado podem estas partículas ser mais facilmente catabolizadas graças à acção estimulante da insulina sobre seus receptores próprios (receptores LDL) daí que alguns au-

tores indiquem que o metabolismo do colesterol nos estados de IR segue em primeiro lugar os seus mecanismos próprios¹².

Continuando o estudo da associação da GGT às complexas situações que vimos referindo e se encontram na população em estudo, verificámos que a associação da GGT à SM foi por nós corroborada quando, fazendo variar de Zero a mais de três os componentes desta síndrome, em sub populações com valores de GGT inferiores e superiores ou iguais ao terceiro tercil da respectiva distribuição, o número dos componentes aumentava com os valores mais elevados da enzima, sobretudo nos homens que este nosso estudo vem identificando como em maior risco igualmente para esta síndrome.

Também, por aplicação da regressão logística binária univariada, Quadro 5, aos valores altos de GGT (iguais ou maiores que 33 U/L e 17 U/L respectivamente nos homens e nas mulheres), relativamente aos factores de risco que nos permitiram a definição de indivíduos com SM, observámos através dos valores de O.R., associações estatisticamente significativas em ambos os sexos e para insulina em jejum e IR-HOMA em confirmação de valores que anteriormente referimos. Nos homens foi ainda elevado o valor de O.R. para glicose em jejum, (O.R. 10.88) e depois, sequencialmente, de forma decrescente de valores de O.R. para obesidade, triglicéridos e HDL-c; nas mulheres a associação foi estatisticamente significativa para triglicéridos e depois, sequencialmente, para a glicose em jejum, para a obesidade, para HDL-c. Todavia a análise de regressão logística multivariada aplicada às associações observadas veio mostrar que apenas a glicose nos homens e os triglicéridos nas mulheres se associaram, de forma independente com valores altos de GGT.

As correlações fortes e estatisticamente significativas confirmam as nossas observações anteriores, Quadro 6. Foram nos homens, para IR-HOMA, IMC, glicémia e insulina em jejum e triglicéridos, respectivamente com ($r=0.361$; $p<0.01$), ($r=0.360$; $p<0.05$), ($r=0.330$; $p<0.05$) ($r=0.311$; $p<0.05$) e ($r=0.286$; $p<0.05$) e nas mulheres para triglicéridos ($r=0.511$; $p<0.001$), IR-HOMA ($r=0.450$; $p<0.001$) insulina em jejum ($r=0.416$; $p<0.001$), IMC ($r=0.359$; $p<0.01$) e colesterol ($r=0.280$; $p<0.05$). De notar, conforme esperado, a correlação negativa com o HDL-c, sobretudo nos homens.

Referimos complexas situações como NAFLD, IR, SM, obesidade, dislipidémias e algumas das várias síndromes em relação com a IR, como o stress oxidativo e estados inflamatórios que entre si e com factores ambientais e genéticos se entrecruzam e algumas vezes se polarizam nas suas acções, a constituírem risco muito elevado de ateros-

clerose e, consequentemente de doenças prevalentes nos países ocidentais, a diabetes tipo 2 e as DCV.

Com todas estas situações a GGT se associa assinalando-as, predizendo-as através dos seus níveis séricos, por vezes mesmo nelas intervindo, demonstrando a utilidade de que se reveste a sua determinação e dentro dos objectivos que nos propusemos. Trata-se, concomitantemente, de determinação laboratorial de fácil execução, sempre disponível nos actuais analisadores, padronizável universalmente, o que não sucede na determinação da insulina para caracterizar a insulino-resistência.

Sem querermos, como alguns, que ela (a determinação de GGT) substitua todas as outras conhecidas determinações de factores de risco de aterosclerose, *Do We Need Another Risk Factor?*⁴, estamos de acordo com a opinião recente de alguns autores japoneses²⁰ que, dada a sua associação com o estado de IR, esta enzima devia, nos seus valores altos, mesmo na zona de referência, ser considerada (como a Proteína C, a localizar estados inflamatórios) nos critérios definidores de SM pela WHO e NCEP-ATP III tornando-a precioso auxiliar na clínica e em Saúde Pública.

CONCLUSÃO

Sempre que clinicamente se ponha a hipótese da existência de NAFLD, ou quando existe obesidade, devem os resultados da GGT ser tidos em conta como simples e importante marcador que é de insulino-resistência e anomalias associadas, para um eficaz tratamento ou prevenção da diabetes tipo 2 e DCV.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. LEE DS, EVANS JC, ROBINS SJ et al: Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127:133
2. RUTTMANN E, BRANT LJ, CONCIN H, DIEM G, RAPP K, ULMER H: γ -Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112:2130-7
3. WANNAMETHEE G, EBRAHIM S, SHAPER AG: Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality

from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995;142:699-708

4. EMDIN M, POMPELLA A, PAOLICCHI A: Gamma glutamyl-transferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. Editorial – *Circulation* 2005; 112:2078-80

5. POMPELLA A, EMDIN M, PASSINO C, PAOLICCHI A: The significance of serum γ -glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(10):1085-91

6. GRUNDY SM: Gamma glutamyl transferase. Another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk. Editorial – *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;4-7

7. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKY AS et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9

8. Sociedade Portuguesa de Aterosclerose: Recomendações Portuguesas para a prevenção primária e secundária da aterosclerose. Lisboa: SPA 2000

9. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. World Health Organization: Geneva 2000

10. ALBERT KGMM, ZIMMET P for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553

11. REAVEN G: Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-8

12. CASTILLO RR: Atherosclerotic cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Editorial Phil J Internal Med* 2002;40

13. CARNEIRO DE MOURA M: Esteatohepatite não alcoólica. *Cadernos de Formação em Gastreenterologia*; Março/Abril 2005

14. MARSHALL RP, VERLEZZA S: Relación entre degeneración grasa del hígado e insulinoresistencia. *Med Int Caracas* 2006;22(4):259-269

15. LEE DH, BLOMHOFF R, JACOBS DR: Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 2004;38:535-9

16. BO S, GAMBINO R, DURAZZO M et al: Associations between γ -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

17. FERRANTI S, MOZAFFARIAN D: The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008;54:945-955

18. KIM DJ, NOH JH, CHO NH et al: Serum γ glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diab Med* 2005; 22(9):1134-40

19. LI C, FORD ES, MENG YX, MOKDAD AH, REAVEN GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:4

20. TAKIK K, NISHIO K, HAMAJIMA N, NIWA T: Metabolic syndrome defined by new criteria in Japanese is associated with increased liver enzymes and C reactive protein. *Nogoya J Med Sci* 2008;70:1-9