

Avaliação dos níveis séricos das enzimas hepáticas e proteína C reativa em indivíduos com sobrepeso com e sem Síndrome Metabólica

Evaluation of serum levels of liver enzymes and C-reactive protein (CRP) in overweight individuals with and without metabolic syndrome

Nathalia Gardin Pessoa¹; Fernanda Dias Figueira²; Ana Rubia Magalhães Ferreira³; Lorena Flor da Rosa Santos Silva⁴; Isaías Dichi⁵, Danielle Venturini⁶

Resumo

A Síndrome Metabólica (SM) é uma doença que envolve diversas alterações metabólicas, dentre elas, dislipidemia, intolerância à glicose, obesidade e hipertensão arterial. A alteração nos níveis das enzimas hepáticas tem se mostrado um marcador útil no diagnóstico da SM. Há poucos trabalhos avaliando essas enzimas em indivíduos com sobrepeso com e sem SM. O presente trabalho avaliou os níveis séricos das enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT) bem como a proteína C reativa (PCR) como marcador inflamatório em indivíduos com sobrepeso, com e sem SM. Foram avaliados 97 indivíduos, sendo 41 controles saudáveis eutróficos (EU), 28 indivíduos com sobrepeso sem SM (OSSM) e 28 indivíduos com sobrepeso com SM (OCSM). As análises de colesterol total, HDL-C, LDL-C, triacilglicerol, glicose, ALT, AST e GGT foram efetuadas em um auto-analisador bioquímico. A determinação de PCR foi realizada por ensaio imunoenzimático em micropartículas (MEIA). Utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e os resultados foram apresentados sob a forma de mediana (mínimo-máximo). Correlação de Spearman foi utilizada neste estudo. Os níveis séricos das enzimas hepáticas (ALT, AST e GGT) não diferiram entre o grupo EU e o grupo OSSM, entretanto, houve diferença estatisticamente significativa quando esses parâmetros foram comparados entre EU e OCSM e OSSM e OCSM ($p < 0,001$). Níveis plasmáticos de glicose foram positivamente correlacionados com ALT, AST e GGT. O grupo OCSM apresentou aumento significativo nos níveis séricos de PCR quando comparado aos demais grupos ($p < 0,001$). Conclui-se que o sobrepeso não foi capaz de alterar os níveis das enzimas hepáticas e da PCR e que a elevação dos níveis séricos de GGT pode ser considerada um fator de risco adicional para SM.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Sobrepeso. Alanina amino transferase. Aspartato amino transferase. Gama glutamil transferase. Proteína C reativa.

Abstract

Metabolic syndrome (MetS) is a disease that involves several metabolic changes, including dyslipidemia, glucose intolerance, obesity and hypertension. The changes in liver enzyme levels have been shown to be a useful marker in the diagnosis of MetS. There are few studies evaluating these enzymes in overweight individuals with or without MetS. This study evaluated the serum levels of liver enzymes (ALT, AST, and GGT) as well

¹ Farmacêutica, egressa da Residência em Análises Clínicas, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Londrina.

² Farmacêutica e Residente em Análises Clínicas, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Londrina.

³ Farmacêutica e Residente em Análises Clínicas, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Londrina.

⁴ Farmacêutica e Residente em Análises Clínicas, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Londrina.

⁵ Médico, Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica, Docente do do Centro de Ciências da Saúde, Departamento de clínica médica da Universidade Estadual de Londrina.

⁶ Farmacêutica, Doutora em Ciências da Saúde, Docente do Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, área bioquímica clínica da Universidade Estadual de Londrina.

as C-reactive protein (CRP) as inflammatory markers in overweight individuals with and without MS. We studied 97 subjects, 41 eutrophic healthy controls (EU), 28 overweight individuals without MetS (OSSM) and 28 overweight individuals with MetS (OCSM). Analyses of total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triacylglycerol, fasting glucose, ALT, AST and GGT were performed in a biochemical auto analyzer. The determination was performed by CRP enzyme in microparticles (MEIA). The nonparametric Kruskal-Wallis test was performed and the results were presented as median (minimum-maximum). Spearman correlation was also performed in this study. Serum levels of liver enzymes (ALT, AST and GGT) did not differ between group EU and group OSSM, however, statistically significant differences when these parameters were compared between EU and OCSM and OSSM and OCSM ($p < 0.001$). Glucose levels were positively correlated with ALT, AST and GGT. The group showed a significant increase in serum CRP when compared to other groups ($p < 0.001$). We conclude that overweight was not able to alter the levels of liver enzymes and CRP levels and the elevation of serum GGT may be considered an additional risk factor for MetS.

Keywords: Metabolic syndrome. Overweight. Alanine amino transferase. Aspartate amino transferase. Gamma glutamyl transferase. C-reactive protein.

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, acompanhada de dislipidemia com hipertrigliceridemia e diminuição dos níveis de HDL-C, circunferência abdominal aumentada, alterações no metabolismo da glicose e hipertensão arterial (ECKEL et al., 2010). No Brasil, estima-se uma prevalência de SM em 29,8% da população, não apresentando variação de acordo com o gênero. De 25 a 34 anos, a prevalência chega aos 15,8%, alcançando 48,3% na faixa dos 55 aos 64 anos, (SALAROLI et al., 2007).

O aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são fatores que tornam a SM um problema de saúde pública mundial, determinando a importância de seu diagnóstico (FERRANTI; MOZAFFARIAN, 2008; GOESSLING et al., 2008). Não obstante, os pacientes também apresentam outras condições clínicas associadas, dentre elas: intolerância à glicose, alteração no metabolismo do ácido úrico, dislipidemia, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, hipertensão arterial, aumento dos fatores pró-coagulantes (PAI-1 e fibrinogênio) e disfunção endotelial (REAVEN, 2002).

O aumento das concentrações séricas das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), consideradas

marcadores de lesão hepática, tem sido evidenciado por diversos estudos como importantes preditores para o desenvolvimento da SM. Estudos evidenciaram que o aumento da concentração sérica dessas enzimas foi positivamente correlacionado com fatores de risco cardiovascular, incluindo o índice de massa corporal (IMC), níveis séricos de triacilglicerol, colesterol total, pressão arterial sistólica e diastólica e níveis plasmáticos de glicose (MARTINS et al., 2010; XIA et al., 2011).

A gama glutamiltransferase (GGT), enzima sintetizada pelos hepatócitos, utilizada como marcador de doenças do fígado e vias biliares (colestase e lesões hepáticas inflamatórias e tóxicas), tem sido referida em estudos recentes como um fator de risco independente para SM, diabetes e doença cardiovascular, (JO et al., 2009; KUNUTSOR; APEKEY; SEOOH, 2014). Outro estudo sugere uma forte relação da GGT com o aumento do IMC, sugerindo que o peso corporal, mais do que o álcool, pode ser o principal fator da elevação dos níveis séricos dessa enzima em pacientes com SM (LEE; HA; CHRISTIANI, 2001).

Em estudo realizado com 10.553 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 20 e 65 anos, observaram a associação significativa entre o aumento dos níveis de L GGT e as comorbidades da SM (TAO et al., 2013).

A SM, além das alterações metabólicas já citadas, cursa com processo inflamatório sistêmico de baixo-grau, relacionado especialmente à obesidade (TOMIYAMA et al., 2005). Um estudo transversal relacionando a proteína C reativa (PCR) e os fatores da SM sugerem que a inflamação está diretamente associada à resistência à insulina, ao IMC, aos níveis de colesterol total, triacilglicerol, glicose e ácido úrico, e inversamente correlacionado com os níveis de HDL colesterol (KAWAMOTO et al., 2010). Estudos demonstraram que a produção da PCR é induzida por citocinas produzidas pelos adipócitos e aumenta em indivíduos com SM (KAWAMOTO et al., 2007).

Portanto, o presente estudo teve por objetivo avaliar os dados antropométricos e os níveis séricos de enzimas hepáticas e PCR em pacientes com sobrepeso com e sem síndrome metabólica.

Casuística e Métodos

Pacientes

Foi realizado estudo transversal com 97 indivíduos, 41 controles saudáveis com índice de massa corpórea (IMC) < 25 kg/m² (EU), 28 indivíduos com sobrepeso e sem SM (OSSM) e 28 com sobrepeso com SM (OCSM). A definição de SM foi realizada segundo o *National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel (ATP) III*, a presença de três ou mais das seguintes condições caracteriza um indivíduo com SM: glicemia de jejum > 100mg/dL, obesidade central (circunferência da cintura: > 88 cm em mulheres e >102 cm em homens), pressão arterial sistólica > 130 e/ou diastólica > 85 mmHg, HDL-C < 50mg/dl para mulheres e < 40mg/dL para homens e triglicérides > 150mg/dl (GRUNDY et al., 2005). Os critérios de exclusão foram os pacientes em tratamento com hipolipemiantes, hipoglicemiantes e pacientes com doenças que cursam com o aumento de enzimas hepáticas, tais como: alcoolismo, doença pancreática, infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal e

uso de medicações, entre as quais barbitúricos, anti-inflamatórios não esteroidais, heparina, furosemda, metotrexato e isotretinoína. Os pacientes tratados com antihipertensivos não foram excluídos do estudo e, por questões éticas, foram orientados a manter suas medicações habituais.

Medidas antropométricas e aferição da pressão arterial

O IMC foi determinado pela razão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m²) e utilizou-se a classificação da Organização Mundial da Saúde para a classificação de obesidade (1). A circunferência abdominal (CA) foi avaliada com uma fita métrica simples, medindo-se a circunferência a partir da distância intermediária entre a última costela e a crista ilíaca e a pressão arterial (PA) foi aferida no braço esquerdo, com os pacientes sentados após 5 minutos de repouso. Realizou-se a aferição da PA duas vezes e a média foi utilizada para análise.

Análises laboratoriais

As amostras de sangue foram obtidas após 12 horas de jejum e centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos. O plasma e soro obtidos foram armazenados a -70°C até a realização das análises. As análises de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), lipoproteína de alta densidade (HDL-C), triacilglicerol (TG), glicose, ALT, AST e GGT foram efetuadas em um auto-analisador bioquímico Dimension® RLX Max (Dade Behring Inc. Chemistry Group, Newark USA), utilizando-se kits próprios. A determinação de PCR foi realizada por enzimaímunoensaio em micropartículas (MEIA) utilizando o equipamento AXSYM® da ABBOTT.

Todos os participantes, após serem convenientemente informados sobre a proposta do estudo e procedimentos aos quais seriam submetidos, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este trabalho foi submetido

e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário de Londrina (Parecer CEP nº 258/08 e CAAE nº 0252.0.268.000-08).

Análise estatística

Inicialmente foi conduzida uma análise exploratória para avaliar se as variáveis apresentavam distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov) e se havia homogeneidade de variância entre os grupos (teste de Levene). Para os dados que apresentaram estas características, utilizou-se o t de student. Como pressupostos de normalidade e homogeneidade não foram observados, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Neste caso, os resultados foram apresentados sob a forma de mediana, valores mínimos e máximos. Correlação de Spearman foi utilizada neste estudo. Foi considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o Graphpad InStat versão 3.10, E.U.A.

Resultados

As características clínicas e antropométricas dos pacientes alocados neste estudo estão apresentadas na Tabela 1. Conforme esperado, o IMC e a CA apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo EU e os dois grupos de pacientes com sobrepeso ($p < 0,001$), conforme demonstrado na Tabela 1.

O aumento da PA pode ser observado nos grupos OSSM e OCSM, quando comparados ao grupo EU, tanto para pressão arterial sistólica (PAS) ($p < 0,001$ para ambos os grupos) quanto

para pressão arterial diastólica (PAD) ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente) (Tabela 1). Na Tabela 2 estão apresentados os parâmetros laboratoriais dos três grupos. Os parâmetros relacionados à SM estavam significativamente alterados no grupo OCSM quando comparados aos grupos EU e OSSM, HDL-C ($p < 0,001$), TG ($p < 0,001$) e glicose ($p < 0,01$). O grupo EU apresentou níveis séricos de CT e HDL-C significativamente elevados quando comparado ao grupo OSSM ($p < 0,05$).

No que diz respeito às enzimas hepáticas (ALT, AST e GGT), foi observado que o grupo EU apresentou níveis séricos significativamente menores quando comparado ao grupo OCSM ($p < 0,001$), porém o mesmo não foi observado quando esse grupo (EU) foi comparado ao grupo OSSM. Quando os dois grupos de pacientes com sobrepeso foram comparados entre si, observou-se que os pacientes com SM em comparação com os pacientes sem SM apresentaram níveis séricos significativamente elevados dessas enzimas (Tabela 2).

No que se refere aos níveis séricos de PCR, não houve diferença estatística entre os grupos EU e OSSM, porém foi observada uma diferença significativa desse parâmetro quando esses grupos foram comparados ao grupo OCSM ($p < 0,01$ e $< 0,001$ respectivamente) (Tabela 2).

Os níveis plasmáticos de glicose foram positivamente correlacionados com ALT, AST e GGT ($p = 0,04$; $0,04$ e $0,005$, respectivamente) nos pacientes com SM (Figuras 1, 2 e 3), mas essa correlação não foi observada entre níveis plasmáticos de glicose e PCR (dados não mostrados).

Tabela 1- Dados clínicos e antropométricos de indivíduos eutróficos (controle) e sobrepesos com e sem Síndrome Metabólica.

	EU (N=41)	OSSM (N=28)	OCSM (N=28)	EU X OSSM	EU X OCSM	OSSM X OCSM
IDADE (ANOS)	41,5 (30,0-56,0)	42,5 (30,0-60,0)	46,0 (26,0-55,0)	NS	NS	NS
SEXO (F/M)	3/38	2/26	2/26	NS	NS	NS
TABAGISMO (Sim/Não)	23,4	27,8	29,8	<0,001	<0,001	NS
IMC (peso/altura ²)	(20,4-25,0)	(26,0-29,9)	(24,4-32)	<0,001	<0,001	<0,001
CA (cm)	(73,0-97,0)	(86,0-120,0)	(85,0-136,0)	<0,001	<0,001	NS
PAS (mmHg)	(90,0-161,0)	(91,0-182,0)	(76,6-167,0)	<0,05	<0,01	NS
PAD (mmHg)	(57,0-94,0)	(58,0-111,0)	(38,0-120,0)			

Teste Kruskal-Wallis. Os dados foram expressos como mediana (mínimo-máximo). EU – eutróficos, OSSM – sobrepeso sem síndrome metabólica, OCSM – sobrepeso com síndrome metabólica, F- feminino, M- masculino, IMC – Índice de massa corporal, CA – circunferência abdominal, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, NS- não significativo.

Fonte: Autores.

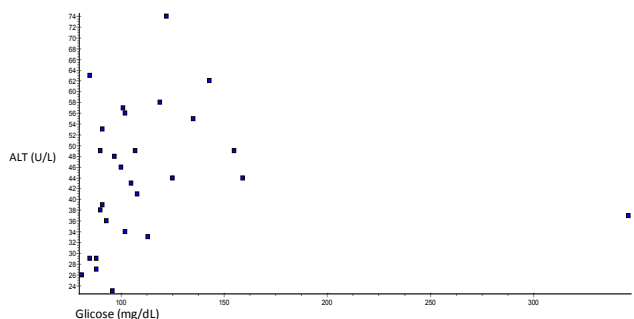
Tabela 2- Dados laboratoriais de indivíduos eutróficos (controle) e sobrepesos com e sem Síndrome Metabólica.

	EU (N=41)	OSSM (N=28)	OCSM (N=28)	EU X OSSM	EU X OCSM	OSSM X OCSM
CT (mg/dL)	196,5 (122,0-283,0)	175,0 (103,0-234,0)	184,0 (133,0-310,0)	<0,05	NS	NS
LDL-C (mg/ dL)	115,5 (60,0-199,0)	97,4 (36,6-165,5)	98,1 (47,2-179,4)	NS	NS	NS
HDL-C (mg/ dL)	63,0 (48,0-92,0)	57,0 (37,0-78,0)	47,0 (29,0-60,0)	<0,05	<0,001	<0,001
TG (mg/dL)	80,0 (31,0-161,0)	81,0 (15,0-328,0)	210,0 (65,0-614,0)	NS	<0,001	<0,001
Glicose (mg/ dL)	86,0 (76,0-110,0)	92,0 (73,0-115,0)	101,0 (81,0-346,0)	NS	<0,01	<0,01
ALT (U/L)	31,0 (33,0-46,0)	33,5 (23,0-61,0)	44,0 (23,0-74,0)	NS	<0,001	<0,001
AST (U/L)	18,5 (9,0-38,0)	17,5 (11,0-29,0)	24,0 (16,0-48,0)	NS	<0,001	<0,001
GGT (U/L)	21,5 (7,0-61,0)	21,0 (11,0-108,0)	53,0 (12,0-328,0)	NS	<0,001	<0,001
PCR (mg/dL)	1,06 (0,17-4,65)	2,27 (0,22-12,3)	3,34 (0,49-11,2)	NS	<0,01	<0,001

Teste de Kruskal-Wallis. Os dados foram expressos como mediana (mínimo-máximo). EU- eutróficos, OSSM -sobrepeso sem síndrome metabólica, OCSM- sobrepeso com síndrome metabólica, CT- colesterol total, LDL-C- lipoproteína de baixa densidade, HDL-C- lipoproteína de alta densidade, TG- triacilglicerol, ALT- alanino amino transferase, AST- aspartato amino transferase, GGT- gama glutamil transferase, PCR- proteína C reativa, NS-não significativo.

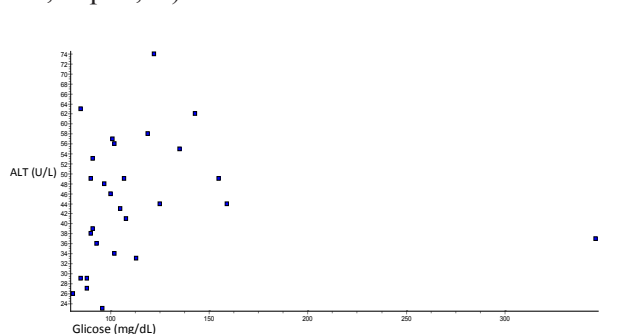
Fonte: Autores.

Figura 1 - Correlação de Spearman entre níveis plasmáticos de glicose e alanina amino transferase (ALT) em pacientes com síndrome metabólica ($r: 0,38$ $p: 0,04$)



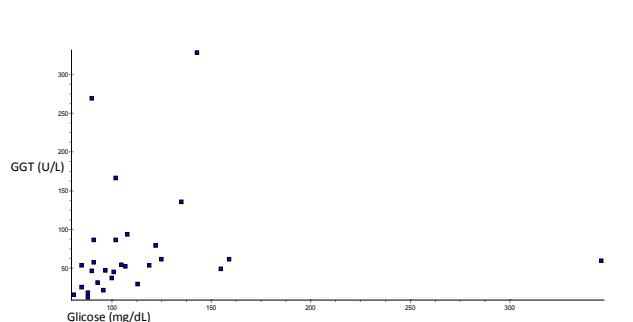
Fonte: Autores

Figura 2 - Correlação de Spearman entre níveis plasmáticos de glicose e aspartato amino transferase (AST) em pacientes com síndrome metabólica ($r: 0,38$ $p: 0,04$)



Fonte: Autores

Figura 3 - Correlação de Spearman entre níveis plasmáticos de glicose e gama glutamil transferase (GGT) em pacientes com síndrome metabólica ($r: 0,51$ $p: 0,005$)



Fonte: Autores

Discussão e Conclusão

No presente estudo avaliamos o papel das três enzimas hepáticas (ALT, AST e GGT) e da PCR como fatores de risco para síndrome metabólica. Nossos dados demonstraram que esses parâmetros estão significativamente elevados no grupo de pacientes com SM. Entretanto, esse aumento não foi observado no grupo de pacientes com apenas sobrepeso, sendo que este grupo apresentou um comportamento similar aos indivíduos do grupo controle. O IMC foi maior nos dois grupos de sobrepeso em relação ao grupo EU conforme esperado e a circunferência abdominal diferiu entre os três grupos, sendo significativamente maior no grupo com SM. A CA é um dos critérios utilizados para caracterizar o indivíduo com SM e neste estudo pode ser observada uma maior CA entre os indivíduos com SM quando comparados aos sem SM (GRUNDY et al, 2005).

Os pacientes com sobrepeso sem SM não apresentaram diferença nos parâmetros metabólicos em relação ao grupo controle (EU), exceto para o CT e HDL-C que se mostraram significativamente elevados no grupo EU.

Níveis elevados de GGT e ALT, respectivamente marcadores de obstrução e lesão hepática, têm sido descritos como fatores de risco independentes para desenvolvimento de SM (NAKANISHI; SUZUKI; TATARA, 2004), diabetes (DEVERS et al., 2008) e doenças cardiovasculares (ANDRE et al, 2007).

Os mecanismos pelos quais a GGT encontra-se elevada em indivíduos com SM ainda não estão totalmente elucidados. Alguns autores têm sugerido que a GGT tem um papel central na homeostase da glutathione, sendo responsável por seu catabolismo e a síntese da glutathione reduzida (GSH), o mais importante antioxidante intracelular (BO et al., 2005).

Whitfield et al. (2002) observaram que a AST, ALT e predominantemente a GGT foram associadas com fatores de risco cardiovascular em 3.375 pacientes australianos.

Kawamoto et al. (2007) avaliaram 793 homens (média idade, 60±14 anos) e 1.073 mulheres (média idade, 62±12 anos) e demonstraram que a GGT foi significativamente associada aos componentes individuais da SM em ambos os sexos, exceto com dislipidemia em homens e hipertensão em mulheres.

De acordo com o estudo de Framingham, o aumento da atividade da GGT pode ser preditor do aumento da incidência de SM e doenças cardiovasculares (LEE, et al., 2007). Outro estudo realizado por Kang et al. (2007) mostrou que a GGT foi fortemente relacionada à resistência à insulina, avaliada pelo índice *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR). No presente estudo HOMA-IR não foi avaliado, entretanto, níveis plasmáticos de glicose foram positivamente correlacionados ao aumento da atividade das enzimas ALT, AST e GGT.

Adicionalmente, a GGT tem sido considerada um marcador de estresse oxidativo, o que vem sendo demonstrado por diversos estudos. Martins et al. (2010) estudaram a associação do estresse oxidativo e o aumento da atividade da GGT em 123 pacientes, com idades superiores a 30 anos, clinicamente referidos como não diabéticos mas com doença cardiovascular e/ou antecedentes familiares de DCV ou diabetes tipo 2, e observaram que houve associação significativa entre eles.

Emdin, Pompella e Paolicchi (2005), conduziram um estudo com 163.944 indivíduos adultos e demonstraram que a GGT pode ser utilizada como marcador independente de estresse oxidativo.

A SM é considerada um estado inflamatório sistêmico de baixo-grau que está relacionado especialmente à obesidade. O estresse oxidativo pode induzir o processo inflamatório ativando a transcrição de citocinas pró-inflamatórias. O estado pró-inflamatório induz a resistência à insulina que, por sua vez, promove mais inflamação (DANDONA et al., 2005).

Embora muitas evidências deixem claro o aumento do processo inflamatório na SM, vários estudos têm demonstrado que nesta situação ocorre também diminuição da proteção à inflamação, representada pela diminuição nos níveis séricos de adiponectina, que é produzida pelos adipócitos, estes por sua vez, sintetizam outras citocinas, dentre elas, o fator de necrose tumoral (TNF α), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8). Essas citocinas estimulam a síntese hepática de PCR, uma proteína de fase aguda positiva. Além disso, Bo et al. (2005) demonstraram uma forte correlação dos níveis séricos elevados de GGT com o aumento nos níveis de PCR. Resultado semelhante foi encontrado por Kawamoto et al. (2010) em estudo realizado com 11.136 pacientes japoneses entre 19 e 70 anos.

Corroborando com nossos dados, um estudo realizado por Ford (2003) demonstrou que os níveis plasmáticos de PCR mostraram-se mais elevados em indivíduos com SM em relação a indivíduos que não apresentavam SM.

Para avaliar se a inflamação de baixo grau é um epifenômeno das desordens da SM, especialmente a obesidade central, ou outra base fisiopatológica próxima, estudos mais aprofundados devem ser realizados.

Nosso estudo apresenta algumas limitações: 1) o número pequeno de indivíduos participantes em cada grupo não permite a extrapolação dos resultados para a população em geral, 2) por se tratar de um estudo transversal, não foi possível avaliar causa e efeito, necessitando de outros estudos prospectivos para elucidar esses mecanismos.

Nossos dados sugerem que o excesso de peso por si só não foi capaz de aumentar os níveis das enzimas hepáticas e da PCR, demonstrando que a elevação dos níveis séricos desses marcadores ocorre quando os pacientes já apresentam SM. Novos estudos prospectivos deverão ser conduzidos com o objetivo de avaliar se esses marcadores estariam envolvidos na patogênese da SM.

Referências

- BO, S.; GAMBINO, R.; DURAZZO, M.; GUIDI, S.; TIOZZO, E.; GHIONE, F.; GENTILE, L.; CASSADER, M.; PAGANO, G. F. Associations between γ -glutamyl transferase, metabolic abnormalities and inflammation in healthy subjects from a population-based cohort: a possible implication for oxidative stress. *World Journal Gastroenterology*, Hong Kong, v. 11, n. 45, p. 7109-7117, 2005.
- DANDONA, P.; ALJADA, A.; CHAUDHURI, A.; MOHANTY, P.; GARG, R. Metabolic Syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, Boston, v. 111, n. 11, p. 1448-1454, 2005.
- DEVERS, M. C.; CAMPBELL, S.; SHAW, J.; ZIMMET, P.; SIMMONS, D. Should liver function tests be included in definitions of metabolic syndrome? Evidence from the association between liver function tests, components of metabolic syndrome and prevalent cardiovascular disease. *Diabetic Medicine*, London, v. 25, n. 5, p. 523-529, 2008.
- ECKEL, R. H.; ALBERTI, K. G. M. M.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, Londres, v. 375, p. 181-183, 2010.
- EMDIN, M.; POMPELLA, A.; PAOLICCHI, A. Gamma glutamyl transferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Journal American Heart Association*, Dallas, v. 112, n. 4, p. 2078-2080, 2005.
- FERRANTI, S.; MOZAFFARIAN, D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry*, Washington, v. 54, n. 6, p. 945-955, 2008.
- FORD, E. S. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, London, v. 168, n. 2, p. 351-358, 2003.
- GOESSLING, W.; MASSARO, J. M.; VASAN, R. S.; AGOSTINO, R. B.; ELLISON, R. C.; FOX, C. S. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease: *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 135, n. 6, p. 1835-1944, 2008.
- GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A.; GORDON D. J.; KRAUSS, R. M.; SAVAGE, P. J.; SMITH, S. C.; SPERTUS, J. A.; COSTA, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, Dallas, v. 112 n. 17, p. 2735-2752, 2005.
- JO, S. K.; LEE, W. Y.; RHEE, E. J.; WON, J. C.; JUNG, C. H.; PARK, C. Y.; OH, K. W.; PARK, S. W.; KIM, S. W. Serum γ -glutamyl transferase activity predicts future development of metabolic syndrome defined by 2 different criteria. *Clinica Chimica Acta*, Netherlands, v. 403, n. 1-2, p. 234-240, 2009.
- KANG, Y. H.; MIN, H. K.; SON, S.M.; KIM, I. J.; KIM, Y. K. The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Filadélfia, v. 2, n. 77, p. 306-13, 2007.
- KAWAMOTO, R.; OHTSUKA, N.; NINOMIYA, D.; NAKAMURA, S. Carotid atherosclerosis in normal-weight metabolic syndrome. *Internal Medicine*, Karolinska, v. 46, n. 21, p. 1771-1777, 2007.
- KAWAMOTO, R.; TABARA, Y.; KOHARA, K.; MIKI, T.; KUSUNOKI, T.; TAKAYAMA, S.; ABE, M.; KATO, T.; OHTSUKA, N. High-sensitivity c-reactive protein and gamma-glutamyl transferase levels are synergistically associated with metabolic syndrome in community-dwelling persons. *Cardiovascular Diabetology*, London, v. 9, n. 1, p. 87-97, 2010.
- KUNUTSOR, S. K.; APEKEY, T. A.; SEDDOH, D. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, Oxford, v. 69, n. 1, p. 136-144, 2014.

- LEE, D. H.; HA, M. H.; CHRISTIANI, D. C. Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity- a 4-year follow-up study. *International Journal of Epidemiology*, Oxford, v. 30, n. 4, p. 766-770, 2001.
- LEE, D. S.; EVANS, J. C.; ROBINS, S. J.; WILSON, P. W.; ALBANO, I.; FOX, C. S.; WANG, T. J. BENJAMIN, E. J.; D'AGOSTINO, R. B.; VASAN, R. S. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, Dallas, n. 27, p. 127-133, 2007.
- MARTINS, M. C.; FALEIRO, L. L.; AFONSO, B.; FONSECA, A. Associação da gama glutamyl transferase com a síndrome metabólica e o risco cardiovascular. *Acta Médica Portuguesa*, Lisboa, v. 23, n. 4, p. 579-588, 2010.
- NAKANISHI, N.; SUZIKI, K.; TATARA, K. Serum γ -glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 27, p. 1427-1432, 2004.
- REAVEN, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, Boston, v. 106, n. 3, p. 286-288, 2002.
- SALAROLI, L. B.; BARBOSA, G. C.; MILL, J. G.; MOLINA, M. C. B. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 51, n. 7, p. 1143-1152, 2007.
- TAO, L.; LI, X.; ZHU, H.; GAO, Y.; LUO, Y.; WANG, Z.; CHEN, D.; WU, L.; GUO, X. Association between γ -glutamyl transferase and metabolic syndrome: a cross-sectional study of an adult population in Beijing. *International Journal Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 10, n. 11, p. 5523-5540, 2013.
- WHITFIELD, J. B.; ZHU, G.; NESTLER, J. E.; HEATH, A. C.; MARTIN, N. G. Genetic covariation between serum gamma glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors. *Clinical Chemistry*, Washington, v. 48, n. 9, p. 1426-1431, 2002.
- XIA, M. F.; YAN, H. M.; BIAN, H.; LIN, H. D.; PAN, B. S.; YAO, X. Z.; LI, R. K.; ZENG, M. S.; GAO, X. Elevation of liver enzymes within normal limits and metabolic syndrome. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, Hoboken, v. 38, n. 6, p. 373-9, 2011.

Recebido em: 30 jul. 2014.

Aceito em: 03 mar. 2015.

