

# ASOCIEREA ALANINAMINOTRANSFERAZEI ȘI $\gamma$ -GLUTAMILTRANSFERAZEI CU COMPONENTELE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2 NOU DIAGNOSTICAT

*Relationship of alanin aminotransferase and  $\gamma$ -glutamyltransferase  
to components of metabolic syndrome in newly diagnosed type 2 diabetic patients*

Asist. Univ. Dr. Andrada Mihai<sup>1,2</sup>, Asist. Univ. Dr. Cornelia Zetu<sup>2</sup>, Dr. Simona Carniciu<sup>2</sup>, Ariana Picu<sup>2</sup>,  
Laura Petcu<sup>2</sup>, Acad. Prof. Dr. Constantin Ionescu-Tîrgoviște<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N.C. Paulescu”, București

## REZUMAT

**Obiective.** Scopul studiului a fost evaluarea asocierilor enzimelor hepatice, respectiv alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST) și  $\gamma$ -glutamilttransferaza (GGT) cu sindromul metabolic (SM) și diferitele sale componente la pacienți cu DZ2 nou descoperit, precum și cu unii parametri ai insulinorezistenței și unele adipocitokine.

**Material și metodă.** Am realizat un studiu cross-sectional ce a inclus 227 de persoane (113 femei și 114 bărbați) cu diabet zaharat tip 2 (DZ2) nou descoperit. Am analizat parametrii antropometrici, clinici, biochimici și unele adipocitokine în funcție de prezența SM, de numărul de componente ale sindromului și după stratificarea pe quartile de AST, respectiv GGT.

**Rezultate.** 86,6% din pacienții cu DZ2 nou descoperit au prezentat și SM. Valorile AST s-au corelat negativ cu vârsta ( $p < 0,005$ ) și pozitiv cu circumferința abdominală (CA) ( $p < 0,005$ ), iar valorile GGT s-au corelat negativ cu HDL-colesterolul ( $p < 0,005$ ), adiponectina ( $p < 0,005$ ) și pozitiv cu trigliceridele (TG) ( $p < 0,005$ ), LDL-colesterolul ( $p < 0,005$ ), TG/HDL-colesterol ( $p < 0,005$ ), insulina ( $p < 0,005$ ), HOMA-IR ( $p < 0,005$ ), proinsulina ( $p < 0,005$ ). Analiza pe quartile de AST a relevat diferențe semnificative pentru: vârstă, CA, TG, HDL-colesterol, TG/HDL-colesterol, insulină, proinsulină, HOMA-IR ( $p < 0,005$ ) și IMC ( $p < 0,05$ ). Analiza pe quartile de GGT a arătat diferențe semnificative pentru: vârstă, TG, HDL-colesterol, TG/HDL-colesterol, insulină, proinsulină, HOMA-IR, adiponectină ( $p < 0,005$ ) și LDL-colesterol ( $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** Rezultatele obținute documentează asocierea ALT și GGT cu componentele clasice ale SM (în special HDL-colesterol scăzut și TG crescute), dar și cu insulinorezistența la persoanele cu DZ2 nou descoperit. În plus, AST este corelat cu distribuția de tip central a excesului de țesut adipos (evaluată prin CA), iar GGT se corelează negativ cu adiponectina.

**Cuvinte cheie:** sindrom metabolic, diabet zaharat tip 2,  
alaninaminotransferază,  $\gamma$ -glutamilttransferază

## ABSTRACT

**Aims.** The aim of the study to evaluate the relationships between the liver enzymes, respectively alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and  $\gamma$ -glutamilttransferase (GGT) and metabolic syndrome (MS) or its different components in newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM) patients, and as well as with some of the insulin resistance parameters and some of adipocitokines.

**Material and method.** We performed a cross-sectional study on 227 adults (113 women and 114 men) with newly diagnosed T2DM. We have analyzed the anthropometric, clinical, biochemical parameters and some of the adipocitokines in relation with the presence or absence of MS, the number of components of the syndrome and after stratifying for AST and GGT quartiles.

**Results.** 86.6% of the patients with newly diagnosed T2DM presented MS as well. AST values have negatively correlated with age ( $p < 0.005$ ) and positively with waist ( $p < 0.005$ ), and GGT values have negatively correlated with HDL-cholesterol ( $p < 0.005$ ), adiponectin ( $p < 0.005$ ) and positively with triglycerides (TG) ( $p < 0.005$ ), LDL-cholester-

Autor corespondent:

Asist. Univ. Dr. Andrada Mihai, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N.C. Paulescu”, București, str. Ion Movilă nr. 5-7, sector 2, 020475, București  
E-mail: andrada.mihai@yahoo.com

ol ( $p < 0.005$ ), TG/HDL-cholesterol ( $p < 0.005$ ), insulin ( $p < 0.005$ ), HOMA-IR ( $p < 0.005$ ), proinsulin ( $p < 0.005$ ). The analysis performed after grouping according AST quartiles revealed significant differences for: age, waist, TG, HDL-cholesterol, TG/HDL-cholesterol, insulin, proinsulin, HOMA-IR ( $p < 0.005$ ) and BMI ( $p < 0.05$ ). The analysis performed after grouping according GGT quartiles showed significant differences for: age, TG, HDL-cholesterol, TG/HDL-cholesterol, insulin, proinsulin, HOMA-IR, adiponectin ( $p < 0.005$ ) and LDL-cholesterol ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The results prove the relationship between liver enzymes (ALT and GGT) and the classical components of the MS (mainly low HDL-cholesterol and high TG) and also with insulin resistance in patients with newly diagnosed T2DM. Moreover, AST correlates with the central distribution of the exceeding adipose tissue (evaluated through waist circumference), and GGT negatively correlates with adiponectin.

**Keywords:** metabolic syndrome, type 2 diabetes, alanine aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase

## INTRODUCERE

Sindromul metabolic (SM) reprezintă o grupare de tulburări metabolice complexe și predispune la apariția bolii cardiovasculare (BCV) și a diabetului zaharat de tip 2 (DZ2), dacă acesta nu este deja prezent (1). Apariția SM are drept cauze principale obezitatea (în special obezitatea abdominală) și insulinorezistența, care sunt strâns intercorelate (2) pe fondul unei susceptibilități metabolice individuale (1). Pe lângă componentele clasice, se discută despre introducerea printre elementele SM a unor noi biomarkeri precum cei de inflamație subclinică (3), ai funcției hepatice (4) sau acidul uric (5). Ficatul este implicat în metabolismul glucidic, la acest nivel având loc preluarea, stocarea, sinteza și metabolizarea glucozei, dar reprezintă și sediul central al insulinorezistenței, ceea ce sugerează că acest organ are un rol cheie în patogeneza SM și DZ2. Alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST) și  $\gamma$ -glutamyltransferaza (GGT) sunt indicatori utilizați de rutină pentru diagnosticarea bolilor hepatice, însă în ultimii ani s-au acumulat mai multe date epidemiologice care au arătat că niveluri crescute ale enzimelor hepatice și în special ale ALT și GGT se asociază cu alți factori metabolici (6,7), cu SM, DZ2 și BCV chiar și în lipsa unei afectări hepatice sau a steatozei hepatice (8). Valori crescute ale ALT au fost asociate cu riscul de apariție a SM și DZ2 (4,9,10), fiind probabil implicate în etiopatogenia acestora (11). Mai mult, ALT joacă un rol important în apariția BCV, având o valoare predictivă pentru apariția evenimentelor coronariene, independentă de factorii de risc tradiționali (12). Creșteri ale nivelului seric al GGT sunt predictive pentru apariția SM și BCV (13).

Scopul studiului a fost evaluarea asocierilor enzimelor hepatice, respectiv ALT, AST și GGT, cu SM și diferitele sale componente la pacienți cu DZ2 nou descoperit. De asemenea, am analizat asocierea enzimelor hepatice cu unii parametri ai insulinorezistenței și cu unele adipocitokine.

## MATERIAL ȘI METODE

Două sute douăzeci și șapte de adulți cu vârste cuprinse între 35 și 80 de ani, cu DZ2 nou descoperit (vechime a bolii mai mică de 6 luni) din evidența ambulatoriului de specialitate al Institutului Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N.C. Paulescu” București au fost incluși într-un studiu cross-sețional. Repartiția pe sexe a fost egală: 49,8% femei și 50,2% bărbați. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Institutului și toți subiecții au semnat consimțământul informat. Criteriul de includere a fost prezența DZ2 nou depistat și lipsa medicației antidiabetice anterioare. Stabilirea diagnosticului de DZ2 s-a făcut conform criteriilor Asociației Diabetologilor Americani (14), iar a diagnosticului de SM, conform criteriilor ultimei definiții, de consens, din 2009 (15). Astfel, diagnosticul de SM se susține dacă sunt îndeplinite cel puțin oricare trei dintre următoarele cinci criterii: (a) obezitate abdominală – circumferință abdominală (CA) mărită (conform recomandărilor American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), respectiv  $\geq 102$  cm pentru bărbați și  $\geq 88$  cm pentru femei); (b) trigliceride (TG)  $\geq 150$  mg/dl sau tratament pentru scăderea trigliceridelor; (c) HDL-colesterol  $< 40$  mg/dl la bărbați și  $< 50$  mg/dl la femei sau tratament pentru creșterea HDL-colesterolului; (d) hipertensiune arterială (HTA) – tensiune arterială sistolică (TAS)  $\geq 130$  mmHg sau tensiune arterială diastolică (TAD)  $\geq 85$  mmHg sau tratament antihipertensiv la pacienți cu antecedente de HTA; (e) glicemie à jeun  $\geq 100$  mg/dl sau tratament antidiabetic. Întrucât prin modalitatea de includere, toți pacienții aveau DZ2, astfel încât cel puțin un criteriu al SM a fost îndeplinit de către toți subiecții.

Criteriile de excludere au fost: diabet zaharat de tip 1, boli cronice hepatice cunoscute, consum de alcool  $> 20$  g/zi la femei și  $> 30$  g/zi la bărbați, boli autoimune, diverse tipuri de cancer, istoric recent de infarct miocardic sau accident vascular cerebral, boală renală cronică cu rată de filtrare estimată mai mică de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Datele despre stilul de viață (fumatul, consumul de alcool), despre antecedentele heredo-colaterale și personale patologice și despre tratamente medicamentoase cronice au fost obținute prin anamneză. S-au determinat greutatea și înălțimea, CA, indicele de masă corporală (IMC). Probele de sânge s-au recoltat dimineața, după 8-10 ore de repaus alimentar. Glicemia à jeun (mg/dl), hemoglobina glicată (HbA1c) (%), colesterolul total (mg/dl), colesterolul cu densitate mare (HDL-colesterolul; mg/dl), TG (mg/dl), creatinina (mg/dl), acidul uric (mg/dl), ALT (U/l), AST (U/l), GGT (U/l) au fost măsurate utilizând metode biochimice curente. Colesterolul cu densitate mică (LDL-colesterolul) a fost calculat folosind formula Friedewald (16). Concentrațiile serice ale insulinei, proinsulinei, peptidului C, leptinei, adiponectinei au fost determinate prin tehnica ELISA, folosind kituri disponibile comercial (EIA-2935, EIA-1560, EIA-1293, EIA-2395 și EIA-4177; DRG Instruments, Germania), în conformitate cu recomandările producătorului. Citirea absorbanțelor s-a realizat pe un cititor de plăci Multiskan Ex-Thermo Electro Corporation (CV = 2,6%). Rezistența la insulină a fost apreciată prin calcularea HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*): [glicemie (mmol/l) x insulinemie (μU/ml)]: 22,5 (17).

Rezultatele pentru variabile continue sunt prezentate ca medie ± deviație standard (DS) sau ca procente. Evaluarea diferențelor dintre subloturile

analizate a fost realizată folosind Student t test pentru variabilele numerice și testul  $\chi^2$  pentru variabilele nominale sau ordinale. Pentru testarea diferenței dintre mediile a mai multe grupe diferite s-a folosit analiza de varianță unifactorială (One-way ANOVA). Metoda de corelație bivariată Pearson a fost utilizată pentru a examina corelațiile dintre variabile. Semnificația statistică a fost definită ca  $p < 0,05$ .

## REZULTATE

Pacienții cu DZ2 nou diagnosticat au prezentat și SM în procent de 86,6, femeile înregistrând o prevalență a SM semnificativ mai mare decât bărbații (92% vs. 81,57%,  $p < 0,05$ ). Frecvența, în ordine descrescătoare a componentelor SM (după DZ) a fost: CA mărită (84,6%), HTA (74,9%), HDL-colesterol scăzut (54,6%) și TG crescute (47,6%). Femeile au prezentat în proporție mai mare CA mărită (92% vs. 77,2%,  $p < 0,005$ ) și HTA (82,3% vs. 67,5%  $p < 0,05$ ), iar bărbații în procent mai mare un nivel crescut al TG (55,3% vs. 39,8%  $p < 0,05$ ). Cei mai mulți dintre subiecți au prezentat un număr de 3 sau 4 componente ale SM (33%, respectiv 30,8%). Diferențe semnificativ statistic între sexe s-au înregistrat pentru vârstă (femeile fiind ușor mai în vârstă,  $p < 0,05$ ), CA, creatinină, TG/HDL-colesterol, ALT/AST, GGT ( $p < 0,005$ ), TG, ALT și proinsulină ( $p < 0,05$ ) (parametri cu valori mai crescute

**TABELUL 1.** Caracteristicile generale ale pacienților luați în studiu în funcție de prezența (SM+) sau absența (SM-) sindromului metabolic

	SM+ (n=197)	SM- (n=30)	Valoare p
Vârstă (ani)	59,54 ± 10,22	55,93 ± 10,04	NS
CA (cm)	107,79 ± 10,48	99,33 ± 12,74	$p < 0,005$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,21 ± 5,04	27,21 ± 2,8	$p < 0,005$
TAS (mmHg)	131,86 ± 12,45	125,33 ± 10,74	$p < 0,005$
TAD (mmHg)	76,01 ± 8,37	69,70 ± 8,60	$p < 0,005$
HbA1c (%)	8,05 ± 1,97	8,25 ± 2,09	NS
Colesterol total (mg/dL)	216,67 ± 53,36	212,71 ± 40,85	NS
HDL-colesterol (mg/dL)	44,15 ± 11,59	51,55 ± 9,63	$p < 0,005$
LDL-colesterol (mg/dL)	137,20 ± 49,46	140,0 ± 36,16	NS
TG (mg/dL)	181,03 ± 95,31	105,76 ± 65,89	$p < 0,005$
TG/HDL-colesterol	4,68 ± 3,41	2,13 ± 1,33	$p < 0,005$
AST (U/l)	24,01 ± 1,14	20,00 ± 3,36	$p < 0,05$
ALT (U/l)	31,25 ± 7,34	27,55 ± 6,71	NS
ALT/AST	1,30 ± 40	1,31 ± 43	NS
GGT (U/l)	42,66 ± 7,23	30,21 ± 3,16	$p < 0,005$
Acid uric (mg/dL)	5,77 ± 7,77	4,71 ± 0,38	$p < 0,005$
Insulină (μU/mL)	15,25 ± 0,42	10,64 ± 6,00	$p < 0,005$
HOMA – IR	7,09 ± 98	4,64 ± 26	$p < 0,005$
Proinsulină (pmol/L)	8,15 ± 90	4,28 ± 91	$p < 0,005$
Peptid C (ng/dL)	5,07 ± 50	3,60 ± 34	$p < 0,005$
Leptină (ng/dL)	19,96 ± 6,87	7,75 ± 55	$p < 0,005$
Adiponectină (μg/mL)	7,80 ± 60	9,20 ± 84	NS

Rezultatele sunt exprimate ca medie ± DS (deviația standard). NS – nesemnificativ statistic.

**TABELUL 2.** Variația diferiților parametri demografici, antropometrici, lipidici și de insulinorezistență după gruparea subiecților în quartilele de AST

	Q1	Q2	Q3	Q4	Valoare p
Vârstă (ani)	62,48 ± 10,35	60,00 ± 10,42	58,16 ± 9,22	55,38 ± 9,83	p<0,005
CA (cm)	103,07 ± 12,01	105,82 ± 10,05	106,96 ± 9,34	111,11 ± 11,62	p<0,005
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,22 ± 4,92	30,77 ± 3,94	32,30 ± 5,80	33,02 ± 5,15	p<0,05
HDL-colesterol (mg/dL)	49,15 ± 12,32	46,36 ± 12,29	42,98 ± 10,97	41,76 ± 9,30	p<0,005
TG (mg/dL)	139,85 ± 81,75	154,41 ± 86,17	198,96 ± 98,32	193,04 ± 102,94	p<0,005
TG/HDL-colesterol	3,21 ± 2,61	3,85 ± 2,99	5,26 ± 3,60	5,14 ± 3,65	p<0,005
Insulină (μU/mL)	11,21 ± 6,51	13,23 ± 7,70	17,01 ± 14,01	17,32 ± 9,39	p<0,005
HOMA – IR	4,66 ± 3,39	5,80 ± 4,19	8,96 ± 13,07	7,78 ± 4,46	p<0,005
Proinsulină (pmol/L)	4,86 ± 5,45	8,74 ± 11,533	8,20 ± 8,87	8,91 ± 7,03	p<0,005

Rezultatele sunt exprimate ca medie ± DS (deviația standard). Q1, Q2, Q3, Q4 – quartila 1, 2, 3 respectiv 4.

**TABELUL 3.** Variația diferiților parametri după gruparea subiecților în quartile de GGT

	Q1	Q2	Q3	Q4	Valoare p
Vârstă (ani)	63,18 ± 10,91	58,40 ± 9,85	58,63 ± 9,07	55,98 ± 9,98	p<0,005
HDL-colesterol (mg/dL)	50,06 ± 11,94	46,30 ± 12,31	42,20 ± 9,93	41,90 ± 10,35	p<0,005
LDL-colesterol (mg/dL)	124,36 ± 41,70	133,84 ± 41,79	139,67 ± 52,63	154,13 ± 50,85	p<0,05
TG (mg/dL)	135,99 ± 73,05	160,75 ± 98,45	174,78 ± 89,79	213,54 ± 102,95	p<0,005
TG/HDL-colesterol	3,03 ± 2,19	3,98 ± 3,39	4,64 ± 3,25	5,74 ± 3,75	p<0,005
Insulină (μU/mL)	11,96 ± 7,40	12,55 ± 8,37	15,67 ± 7,49	18,44 ± 14,29	p<0,005
HOMA – IR	4,75 ± 3,39	5,22 ± 3,53	7,48 ± 4,55	9,72 ± 13,17	p<0,005
Proinsulină (pmol/L)	3,76 ± 4,06	6,29 ± 9,23	9,93 ± 9,52	10,50 ± 8,61	p<0,005
Adiponectină (μg/mL)	10,66 ± 9,39	8,15 ± 6,98	7,57 ± 6,77	5,5 ± 6,24	p<0,005

Rezultatele sunt exprimate ca medie ± DS (deviația standard). Q1, Q2, Q3, Q4 – quartila 1, 2, 3 respectiv 4.

în rândul bărbaților), HDL-colesterol, leptină și adiponectină (p<0,005) (parametri cu valori mai crescute în rândul femeilor).

Principalele caracteristici ale pacienților cu DZ2 nou descoperit în funcție de prezența SM sunt prezentate Tabelul 1.

Un procent de 18,06 din pacienți a prezentat valori crescute ale ALT (≥ 41U/L). Diferențe semnificative din punct de vedere statistic între aceștia și cei cu valori normale ale ALT am înregistrat pentru: vârstă (53,63 vs. 60,26, p<0,005), CA (112,63 vs. 105,36, p<0,005), HBA1c (8,74 vs. 7,93, p<0,05), HDL-colesterol (41,82 vs. 45,86, p<0,05), TG (205,73 vs. 163,44, p<0,05), TG/HDL-colesterol (5,47 vs. 4,10, p<0,05). Valorile AST s-au corelat negativ cu vârsta (r=-0,240, p<0,005) și pozitiv cu CA (r=0,216, p<0,005). Pentru a completa caracterizarea asocierilor dintre AST și componentele SM, dar și cu alți parametri ai insulinorezistenței, am împărțit pacienții pe quartile de AST. Dintre variabilele luate în studiu, diferențe semnificative între quartile am înregistrat numai pentru cele prezentate în Tabelul 2.

Valorile GGT au fost crescute la un procent mai mare dintre pacienții cu DZ2 nou descoperit comparativ cu valori crescute ale ALT, respectiv la 28,2% dintre aceștia. Între grupul subiecților cu valori crescute ale GGT (≥ 36U/L pentru femei și ≥ 61U/L pentru bărbați) și grupul celor cu valori normale, am înregistrat diferențe statistic semnificative pentru: colesterol total (234,17 vs. 209,08, p<0,005),

LDL-colesterol (152,47 vs. 131,93, p<0,05), TG (201,32 vs. 159,21 p<0,005), TG/HDL (5,33 vs. 3,96 p<0,05), insulinemie (18,29 vs. 13,21 p<0,05), HOMA-IR (9,55 vs. 5,69, p<0,05), proinsulinemie (10,88 vs. 6,34, p<0,005), peptid C (5,74 vs. 4,53, p<0,05). Valorile GGT s-au corelat negativ cu HDL-colesterolul (r=-0,202, p<0,005), adiponectina (r=-0,201, p<0,005) și pozitiv cu TG (r=0,283, p<0,005), LDL-colesterolul (r=0,225, p<0,005), TG/HDL-colesterol (r=0,292, p<0,005), insulina (r=0,238, p<0,005), HOMA-IR (r=0,226, p<0,005), proinsulina (r=0,223, p<0,005). Asocierea dintre variabilele SM și GGT a fost studiată după stratificarea pacienților pe quartile de GGT, în Tabelul 3 fiind prezentate numai acele variabile pentru care s-au înregistrat valori statistic semnificative în această analiză.

Enzimele hepatice au fost analizate în funcție de numărul de criterii ale SM îndeplinite și am găsit niveluri semnificativ statistic (p<0,05) mai mari odată cu creșterea numărului de criterii ale sindromului pentru ALT și GGT, asocierea fiind nesemnificativă pentru AST.

## DISCUȚII

În ultimii ani, valorile ALT și GGT au fost examinate cu foarte multă atenție în contextul asocierii cu SM, DZ2 și BCV. Studiul de față a analizat valorile enzimelor hepatice la subiecții cu DZ2 nou diagnosticat, în funcție de prezența sau absența SM



și în funcție de diferitele sale componente. Rezultatele obținute documentează o prevalență destul de mare a valorilor crescute ale AST și GGT la pacienții cu DZ2 nou diagnosticat (18,06%, respectiv 28,2%) precum și asocierea dintre acestea și componentele SM. Deși valorile ALT nu au fost semnificativ mai crescute la pacienții cu DZ2 și SM față de cei fără SM, acestea s-au corelat cu numărul criteriilor SM îndeplinite de către o persoană, ceea ce subliniază asocierea cu tulburări metabolice mai complexe. Nivelul ALT a fost mai mare la bărbați față de femei și am descris o asociere negativă a ALT cu vârsta, în concordanță cu alte date din literatură (19,20). Valorile ALT s-au corelat pozitiv cu CA, element central al SM, excesul ponderal fiind raportat în alte studii ca factor de risc pentru creșterea ALT (21). Persoanele din quartilele superioare de ALT au avut valori semnificativ mai mari pentru TG și raport TG/HDL-colesterol și mai mici pentru HDL-colesterol, ceea ce arată legătura dintre ALT și dislipidemia aterogenă, precum și pentru insulină, proinsulină și HOMA-IR. Rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele din literatură, care au arătat că ALT a fost semnificativ asociat cu insulinorezistența la persoanele cu SM (22) și la pacienții cu DZ2 nou descoperit (23).

Nivelul GGT a fost semnificativ mai mare la pacienții cu DZ2 nou diagnosticat și SM comparativ cu cei fără SM și s-a corelat cu numărul de criterii ale SM. Asocierea mai bună a GGT cu SM la pacienții studiați ar putea fi explicată fie prin prisma încărcării grase a ficatului pe care GGT să o reflecte probabil cu o mai mare acuratețe, fie prin prisma implicării GGT în catabolismul extracelular al glutatationului (24). GGT este astfel legată de creșterea stresului oxidativ, ca marker nespecific. Prin acest mecanism GGT ar putea fi mai strâns corelat cu insulinorezistența și SM, întrucât este cunoscută implicarea stresului oxidativ ca mecanism patogen

ce leagă insulinorezistența de disfuncția beta celulară (25). Relația dintre valorile GGT, obezitate și apariția SM a fost pusă pe seama acestui mecanism (26). De altfel, am documentat corelația dintre GGT și insulinorezistență (evaluată prin insulinemie și HOMA-IR). Pe lângă parametrii dislipidemie atero-gene, GGT s-a corelat și cu LDL-colesterolul, ceea ce ar putea sugera un factor suplimentar de risc pentru BCV. GGT s-a corelat negativ cu adiponectina, observație concordantă cu alte date din literatură (27).

## CONCLUZII

Rezultatele noastre documentează asocierea dintre ALT și GGT componentele clasice ale SM (în special HDL-colesterol scăzut și TG crescute), dar și cu insulinorezistența la persoanele cu DZ2 nou descoperit. AST este corelat cu distribuția de tip central a excesului de țesut adipos (evaluată prin CA). În plus GGT se corelează negativ cu adiponectina. Determinarea acestor enzime hepatice este recomandată la pacienții cu DZ2, încă de la debut, ca marker pentru SM și pentru identificarea unui subgrup de persoane cu tulburări metabolice mai complexe ce ar putea semnifica un risc cardiovascular mai mare.

## MULȚUMIRI

Această lucrare a fost susținută de un grant al Autorității Naționale Române pentru Cercetare Științifică, CNCS-UEFISCDI, PN-II-ID-PCE-2011-3-0429. Mulțumim doamnelor Manuela Mitu și Janeta Tudosoiu de la laboratorul de cercetare al Institutului Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N.C. Paulescu” pentru excelența asistență acordată pe parcursul studiului.

## BIBLIOGRAFIE

1. Grundy S. – Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404
2. Grundy S.M. – Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1093-1100
3. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. – The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062
4. Hanley A.J.G., Williams K., Festa A. et al. – Liver Markers and Development of the Metabolic Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2005; 54: 3140-3147
5. Pladevall M., Singal B., Williams L. et al. – A Single Factor underlies the Metabolic Syndrome: a Confirmatory Factor Analysis. *Diabetes Care* 2006; 29:113-22
6. Franzini M., Fornaciari I., Rong J. et al. – Metabolic and cardiovascular risk markers are important correlates of GGT fractions, in particular of b-GGT. Correlates and reference limits of plasma gamma-glutamyltransferase fractions from the Framingham Heart Study. *Clinica Chimica Acta* 2013; 417:19-25
7. Liu X., Hamnvik O.P.R., Chamberland J.P. et al. – Circulating alanine transaminase (ALT) and  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT), but not fetuin-A, are associated with metabolic risk factors, at baseline and at two-year follow-up: The prospective Cyprus Metabolism Study. *Metabolism* 2014; 63:773-782
8. Hwang A.C., Lin Y.C., Liu P.T. et al. – Synergistic effect of gamma glutamyltransferase and obesity on metabolic syndrome, independent of hepatic steatosis. *Annals of Epidemiology* 2012; 22: 876-880
9. Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G. et al. – Alanine aminotransferase and the 6-year risk of the metabolic syndrome in Caucasian men and women: the Hoorn Study. *Diabet Med* 2007; 24:430-435

10. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S. et al. – Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1935-1944
11. Sookoian S., Pirola C.J. – Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:3775-81
12. Schindhelm R.K., Diamant M., Dekker J.M. et al. – Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:437-443
13. Lee D.S., Evans J.C., Robins S.J. 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
14. American Diabetes Association – Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S14-S80
15. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. 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;120:1640-1645
16. Friedewald W.T., Levy R.T., Fredrickson D.S. – Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502
17. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. – Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
18. Prati D, Taioli E, Zanella A et al. – Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-9
19. Dong M.H., Bettencourt R., Brenner D.A. et al. – Serum Levels of Alanine Aminotransferase Decrease With Age in Longitudinal Analysis. *Clin Gastroentero Hepatol* 2012;10:285-290
20. Kim J., Jo I. – Relationship between body mass index and alanine aminotransferase concentration in non-diabetic Korean adults. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:169-175
21. Jacobs M., van Greevenbroek M.M.J., van der Kallen C.J.H. et al. – The association between the metabolic syndrome and alanine amino transferase is mediated by insulin resistance via related metabolic intermediates (the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht [CODAM] study). *Metabolism* 2011;60:969-975
22. Zhang Y., Lu X., Hong J. et al. – Positive correlations of liver enzymes with metabolic syndrome including insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Endocr* 2010;38:181-187
23. Turgut O., Yilmaz A., Yalta K. et al. – Gamma-glutamyltransferase is a promising biomarker for cardiovascular risk. *Med Hypotheses* 2006;67:1060-1064
24. Ceriello A., Motz E. – Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816-823
25. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. – Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61
26. Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K. et al. –  $\gamma$ -Glutamyl transferase and high-molecular-weight adiponectin levels are synergistically associated with metabolic syndrome and insulin resistance in community-dwelling persons. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10:83-91