

29. Ravussin Y., Koren O., Spor A. et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. In: Obesity (Silver Spring), 2012; nr. 20, p. 738–747
30. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. In: Nature, 2011; nr. 473, p. 174–180.
31. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. In: Science, 2011; nr. 334, p. 105–108.
32. Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. In: Nature, 2012; nr. 488, p. 178–184.
33. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. In: Nat. Rev. Immunol., 2008; nr. 8, p. 411–420.
34. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. In: Hepatology, 2009; nr. 49, p. 1877–1887.
35. Gabele E., Dostert K., Hofmann C. et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. In: J. Hepatol., 2011; nr. 55, p. 1391–1399.
36. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. In: Nature, 2011; nr. 473, p. 174–180.
37. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of the gut microbiome in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. In: Hepatology, 2013; nr. 57(2), p. 601–609.

**Angela Peltec**, dr. med., asistent universitar  
Chişinău, str. Testemiţanu 29  
Tel. 373 22 403529, Mob. 373 79435493  
E-mail: apeltec@yahoo.com

## GAMA-GLUTAMILTRANSFERAZA CA FACTOR DE RISC CARDIOVASCULAR: MIT SAU REALITATE?

**Angela PELTEC**,  
Departamentul de Medicină Internă,  
Gastroenterologie și Hepatologie,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemiţanu”

### Summary

#### **Gamma-glutamyltransferase as risk factors for cardiovascular disease: myth or reality**

*Gamma-glutamyltransferase is an established liver function test and a sensitive marker of hepatic inflammation. Recent studies have focused increasing attention on the usefulness of GGT as a predictor of cardiovascular disease. As a result, identifying higher than expected GGT levels should alert the physician to study patients more detailed, with the hopeful*

*outcome of preventing unnecessary cardiac-related events and deaths in future years.*

**Keywords:** *gamma-glutamyltransferase, cardiovascular disease, risk factors, liver steatosis.*

### Резюме

#### **Гамма-глутамилтрансфераза как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: мифы и реальность**

*Гамма-глутамилтрансфераза (ГТТ) является признанным печёночным тестом и чувствительным маркером печеночного воспаления. В последних исследованиях все большее внимание было сосредоточено на использовании ГТТ как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, определение повышенного уровня ГТТ должно побудить врача к детальному исследованию пациента с целью предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти в последующие годы.*

**Ключевые слова:** *гамма-глутамилтрансфераза, сердечно-сосудистые заболевания, фактор риска, стеатоз печени.*

### Introducere

Gama-glutamyltransferaza (GGT) este enzima responsabilă pentru catabolismul extracelular al glutatationului – principalul antioxidant tiolic din celulele mamiferelor. GGT este situat pe membranele celulelor cu activitate secretoare sau absorbtivă ridicată, cum ar fi ficatul, rinichii, pancreasul, intestinul, inima, creierul și prostata [3]. Activitatea serică a GGT este afectată de factori genetici și de mediu [17]. GGT este un test enzimatic al funcției hepatice de generația a doua, care a fost inițial folosit ca un marker sensibil al inflamației hepatice.

Modificări ale concentrației GGT au fost raportate într-o mare varietate de condiții clinice, inclusiv în patologia pancreatică, infarctul miocardic, insuficiența renală, bolile pulmonare obstructive cronice, diabetul zaharat și alcoolism [1, 6, 14]. Modificări ale concentrațiilor serice ale GGT sunt, de asemenea, găsite la pacienți care utilizează medicamente cum ar fi fenitoina și barbituricele, precum și la persoanele cu aport crescut de carne [7].

Pe lângă utilizarea în diagnostic, nivelul GGT serice are o semnificație epidemiologică substanțială. Este cunoscut faptul că nivelul GGT crește, independent de consumul de alcool, cu vârsta și alte condiții patologice, cum ar fi diabetul zaharat [4], obezitatea [15] și insuficiența cardiacă congestivă. Diferite studii arată o asociere pozitivă între nivelul de GGT serică și: 1) indicele de masă corporală, consumul de alcool, fumatul; 2) nivelul lipoproteinelor totale și lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL), colesterolului seric, acidului uric, trigliceridelor serice; 3) frecvența bătailor cardiace, nivelului tensiunii

arteriale sistolice și diastolice, folosirea medicamentelor antihipertensive, prezența patologiei cardiace de natură ischemică preexistentă, diabetul zaharat, utilizarea contraceptivelor orale și menopauza (femeile gravide au valori mai mici de GGT) [16].

În această revistă a literaturii vom analiza proprietățile biochimice și metabolice ale GGT, aplicabilitatea lui ca marker al steatozei hepatice și vom descrie rolul posibil în patogeneza sindromului metabolic, diabetului zaharat tip 2 și a bolilor cardiovasculare (BCV) ulterioare, propunând strategii terapeutice pentru ameliorarea steatozei hepatice și a riscurilor asociate.

### GGT ca marker al patologiei hepatice

Nivelul seric al GGT este semnificativ crescut în bolile hepatobiliare, cu cele mai mari valori în sindromul colestatic [18]. GGT a fost investigată și adoptată ca un test funcțional hepatic sau enzimă hepatică în anii '60-70 ai secolului trecut. Acesta este un test sensibil, valorile lui fiind anormale la majoritatea pacienților cu boli hepatice, indiferent de cauză, cu toate că valori mai mari se găsesc la pacienții cu coleastăză.

Primele studii clinice au arătat o prevalență ridicată a GGT anormale la pacienții cu cancer hepatic primar sau secundar. Nivelul ridicat al GGT asociat cu hepatocarcinomul poate fi pozitiv la bolnavii cu hepatom, care au valoarea normală a alfa-fetoproteinei. GGT poate fi utilă în detectarea, monitorizarea sau chiar precizarea hepatocarcinomului, dar până acum nu există rezultate suficiente care să sugereze o sensibilitate ridicată a acestei metode.

### Steatoza hepatică

Ficatul gras nonalcoolic (FGNA) reprezintă depunerea în exces a grăsimii în ficat, fiind strâns asociat cu creșterea nivelului de GGT, ceea ce explică relațiile epidemiologice dintre GGT și obezitate, rezistența la insulină, diabet și ficat gras [8-10]. Mecanismele prin care creșterea GGT este legată de steatoza hepatică nu au fost determinate. *Ortega și colab.* [12] consideră că grăsimea din ficat ar putea provoca alterarea hepatocitelor, care ar stimula sinteza de GGT. Și invers, excesul de grasime în ficat ar putea spori stresul oxidativ, ceea ce duce la excesul de glutatation, cu o creștere compensatoare în sinteză a GGT. În cele din urmă, o producție GGT mai mare ar putea fi secundară unei inflamații hepatice moderate, induse de steatoza hepatică.

### Tulburările metabolice

The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP) a propus o definiție a sindromului metabolic, care include prăguri pentru cinci variabile ușor de măsurat, legate

de rezistența la insulină: circumferința abdominală, nivelul trigliceridelor, nivelul de colesterol HDL, nivelul glicemiei «à jeun» și al tensiunii arteriale [2]. Există dovezi că ficatul, care este principala sursă de GGT serică, reprezintă un organ-cheie în dezvoltarea sindromului metabolic. Relațiile dintre GGT serică, obezitate și alte tulburări metabolice, cum ar fi tulburarea nivelului glicemiei, hipertrigliceridemia și diminuarea nivelului HDL colesterolului, permit folosirea nivelului crescut al GGT ca predictor al dezvoltării sindromului metabolic și diabetului zaharat de tip II. O altă asociere importantă între GGT și sindromul metabolic este constatarea că nivelul crescut de GGT se întâlnește la persoanele obeze, în special la cei cu obezitate abdominală. Legătura dintre GGT și sindrom metabolic se extinde la o asociație între niveluri ridicate ale GGT în cazul hipertensiunii arteriale. Astfel, se pare că toate componentele principale ale sindromului metabolic sunt legate de creșterea GGT serice.

### Bolile cardiovasculare

Nivelul GGT serice are un impact de prognostic al evenimentelor fatale în formele cronice ale bolii coronariene, insuficiența cardiacă congestivă și accidentele vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice. Acest lucru s-a dovedit a fi adevărat pentru ambele sexe, cu o relație clară doză – răspuns și cu o semnificație puternică de prognostic pentru GGT, mai ales la persoanele tinere. Din păcate, mecanismul prin care GGT este asociat cu bolile cardiovasculare nu este elucidat.

Deși mecanismul care stă la baza acestei asocieri rămâne în mare parte necunoscut, nivelul GGT serice poate fi asociat cu aceste condiții patologice printr-un mecanism legat de stresul oxidativ. Multe studii experimentale au arătat că GGT joacă un rol important în sistemele antioxidante de apărare la nivel celular [5].

Mai mult decât atât, nivelul fierului hemic din alimente este asociat pozitiv cu concentrațiile plasmatice de GGT, întrucât nivelul antioxidantilor din alimente, mai ales al vitaminei C și beta-carotenului, este invers asociat cu nivelul GGT serice [7].

Deși nu există nici o îndoială cu privire la utilizarea GGT în monitoringul funcției hepatice, în prezent există date că GGT are o implicare directă în formarea plăcii aterosclerotice [13]. Gama-glutamyltransferaza ar putea avea un rol în patogeneza aterosclerozei: activitatea GGT a fost detectată în plăcile ateromatose ale arterelor carotide și coronariene și s-a demonstrat că hidroliza glutatationului de către GGT poate declanșa oxidarea catalizată de fier al lipoproteidelor de densitate mică (LDL), precum și producerea speciilor reactive de oxigen. Aceste evenimente joacă un rol central în evoluția aterosclerozei: formarea fibrozei

în placă, apoptoza elementelor celulare ale leziunii, erodarea și rupura plăcii, creșterea agregării plachetare și apariția trombozei.

Rolul posibil al GGT în progresarea aterosclerozei ne sugerează ideea că valoarea sa predictivă este cel puțin parțial independentă de consumul de alcool autoraportat. Totodată, a fost confirmat faptul că consumul de alcool are un efect protector în infarctul miocardic [19].

Cu toate acestea, disponibilitatea largă și costurile mici ale screeningului, permit identificarea nivelului crescut al GGT la persoanele sănătoase, ceea ce ar trebui să alerteze medicul pentru a studia acești pacienți mai detaliat, cu scopul de a preveni evenimentele cardiovasculare nedorite și consecințele lor în viitor [11].

### Concluzii

Studiile epidemiologice arată că GGT este un marker adecvat de bolii ficatului gras, în cazul în care factorii cunoscuți, care provoacă o creștere a GGT, au fost excluși (de exemplu, consumul de alcool, hepatita de etiologie virală tipurile B și C).

Nivelul GGT în limita maximă de referință a fost dovedit a fi un biomarker independent puternic pentru sindromul metabolic (sindromul de rezistență la insulină), care este asociat cu o cascadă de anomalii în sistemul redox al tiolului. GGT este, de asemenea, un marker independent de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Acesta a fost corelat pozitiv cu vârsta, sexul, nivelul trigliceridelor, al tensiunii arteriale, cu indicele de masă corporală, LDL, nivelul glicemiei „à jeun”, ingestia de etanol și fumatul, provocând creșterea riscului cardiovascular.

Se cer studii suplimentare pentru a evalua importanța globală a GGT, ca factor de risc pentru prezicerea dezvoltării sindromului metabolic și a bolilor cardiovasculare.

### Bibliografie

1. Emdin M., Pompella A., Paolicchi A. *Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque*. In: *Circulation*, 2005; nr. 112, p. 2078-2080.
2. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. In: *JAMA*, 2001; nr. 285, p. 2486-2497.
3. Green R.M., Flamm S. *AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests*. In: *Gastroenterology*, 2002; nr. 123, p. 1367-1384.
4. Karlson B.W., Wiklund O., Hallgren P., Sjolind M., Lindqvist J., Herlitz J. *Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischemia*. In: *J. Intern. Med.*, 2000; nr. 247, p. 449-456.

5. Karp D.R., Shimooku K., Lipsky P.E. *Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death*. In: *J. Biol. Chem.*, 2001; nr. 276, p. 3798-3804.
6. Lee D.H., Jacobs D.R. Jr., Gross M. et al. *Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study*. In: *Clin. Chem.*, 2003; nr. 49, p. 1358-1366.
7. Lee D.H., Steffen L.M., Jacobs D.R. *Association between serum gamma-glutamyltransferase and dietary factors: CARDIA study*. In: *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; nr. 79(4), p. 600-605.
8. Malnick S.D., Beergabel M., Knobler H. *Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder*. In: *QJM*, 2003; nr. 96, p. 699-709.
9. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. In: *Diabetes*, 2001; nr. 50, p. 1844-1850.
10. Marchesini G., Forlani G. *NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 35, p. 497-499.
11. Mason J.E., Starke R.D., Van Kirk J.E. *Gamma-Glutamyltransferase: A Novel Cardiovascular Risk BioMarker*. In: *Prev. Cardiol.*, 2010; nr. 13, p. 36-41.
12. Ortega E., Koska J., Salbe A.D., Tataranni P.A., Bunt J.C. *Related Articles, Links Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children*. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; nr. 91, p. 1419-1422.
13. Paolicchi A., Emdin M., Ghiozeni E. et al. *Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity*. In: *Circulation*, 2004; nr. 109, p. 1440.
14. Pompella A., Emdin M., Passino C., Paolicchi A. *The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases*. In: *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004; nr. 42, p. 1085-1091.
15. Rantala A.O., Lilja M., Kauma H. et al. *Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome*. In: *J. Intern. Med.*, 2000; nr. 248, p. 230-238.
16. Ruttman E., Brant L.J., Concin H., Diem G., Rapp K., Ulmer H. *Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163944 Austrian adults*. In: *Circulation*, 2005; nr. 112, p. 2130-2137.
17. 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*. In: *Clin. Chem.*, 2002; nr. 48, p. 1426-1431.
18. Whitfield J.B. *Gamma-glutamyltransferase*. In: *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2001; nr. 38, p. 263-355.
19. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A. et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study*. In: *Lancet*, 2004; nr. 364, p. 937-952.

**Angela Peltec**, doctor în medicină

Departmentul de Medicină Internă, Gastroenterologie și Hepatologie, USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, str. Testemițanu 29, SCR

Tel. mob. 79435493

E mail: apeltec@yahoo.com