

Marcadores hepáticos, prevalência de alterações da síndrome metabólica e efeito do *bypass* gástrico com reconstrução em Y-de-Roux em pacientes obesos mórbidos

Liver markers, prevalence of the metabolic syndrome abnormalities and effect of Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjects

Ary Serpa Neto¹, Felipe Martin Bianco Rossi¹, Rodrigo Dal Moro Amarante¹, Marçal Rossi¹

RESUMO

Objetivos: Avaliar as relações entre os marcadores hepáticos (GGT, ALT e TGO) e a síndrome metabólica (e seus componentes) em indivíduos com obesidade mórbida, e determinar a resposta desses fatores metabólicos e enzimas hepáticas após a perda de peso induzida pelo *bypass* gástrico em Y-de-Roux. **Métodos:** Estudo realizado em um hospital universitário, localizado em Santo André (SP). Foram avaliados 140 indivíduos com obesidade mórbida, entre 18 e 60 anos de idade, submetidos ao *bypass* gástrico em Y-de-Roux, acompanhados por um período médio de 8 meses. Pacientes com história de alcoolismo pesado, diabetes tipo 1 e/ou doença hepática foram excluídos. **Resultados:** Os marcadores hepáticos, principalmente GGT, foram fortemente associados a alterações metabólicas, principalmente hiperglicemia. A prevalência de diabetes tipo 2 aumentou significativamente com a elevação dos níveis de GGT [quartil superior *versus* inferior: *odds ratio* 3,89 (IC95%: 1,07-14,17)]. Os marcadores hepáticos diminuíram significativamente 8 meses após o *bypass* em Y-de-Roux e a redução dos níveis de GGT estava associada à redução dos níveis de glicose (Pearson $r = 0,286$; $p = 0,001$). **Conclusões:** Níveis elevados de marcadores hepáticos, principalmente GGT, em pacientes com obesidade mórbida, estavam associados a alterações metabólicas. Além dos já conhecidos benefícios da cirurgia bariátrica, o *bypass* gástrico em Y-de-Roux reduziu os níveis dos marcadores hepáticos a valores normais.

Descritores: Obesidade mórbida; Marcadores biológicos; Síndrome metabólica; Anastomose em-Y de Roux

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the relations between liver markers (GGT, ALT and AST) and the metabolic syndrome (and its components) in morbidly obese subjects, and to determine the response of these

metabolic factors and hepatic enzymes after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. **Methods:** This study was carried out at a university hospital, in Santo André (SP), Brazil. We evaluated 140 morbidly obese subjects aged from 18 to 60 years submitted to a Roux-en-Y gastric bypass, who were followed for a mean period of 8 months. Patients with a history of heavy drinking, type 1 diabetes, and/or liver disease were excluded. **Results:** Liver markers, most notably GGT, were strongly associated with metabolic abnormalities, mainly hyperglycemia. The prevalence of type 2 diabetes significantly increased with increasing levels of GGT (highest *versus* lowest quartile GGT: *odds ratio* 3.89 [95%CI: 1.07-14.17]). Liver markers significantly decreased 8 months after the Roux-en-Y gastric bypass and the reduction of GGT levels were associated with the reduction of glucose levels (Pearson $r = 0.286$; $p = 0.001$). **Conclusions:** Elevated levels of liver markers, principally GGT, in morbidly obese subjects are associated with metabolic abnormalities. In addition to the well-known benefits of bariatric surgery, Roux-en-Y gastric bypass, reduced the levels of liver markers to the normal range.

Keywords: Obesity, morbid; Biological markers; Metabolic syndrome; Anastomosis, Roux-en-Y

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se por um conjunto de distúrbios, como obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia, e é um importante preditor de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular⁽¹⁾. Pesquisas recentes propiciaram evidências de que uma constelação mais ampla de alterações pode fazer parte do conjunto da SM. Esses componentes não tradicionais associados à SM incluem

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

¹ Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

Autor correspondente: Ary Serpa Neto – Avenida Lauro Gomes, 2.000 – Sacadura Cabral – CEP 09060-6300 – Santo André (SP), Brasil – Tel.: 11 4993-5400 – E-mail: aryserpa@terra.com.br

Data de submissão: 11/4/2011 – Data de aceite: 25/10/2011

Conflitos de interesse: não há

microalbuminúria, inflamação subclínica e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)^(2,3).

Os pacientes com DHGNA, que é a causa mais comum de níveis cronicamente elevados de transaminase⁽⁴⁾, foram descritos como tendo altas taxas de prevalência de SM e de distúrbios associados⁽⁵⁾. A alanina aminotransferase (ALT) é o marcador mais específico de disfunção hepática resultante da síndrome de resistência à insulina. A gama-glutamilttransferase (GGT) é considerada um indicador sensível de dano hepático, mas não é específico⁽⁶⁾.

Vários estudos transversais mostraram a relação entre GGT e ALT, e SM e resistência a insulina, sugerindo que a combinação GGT/ALT pode servir de marcador da resistência a insulina^(7,8). Ademais, os marcadores hepáticos foram associados às variáveis da SM em grandes amostras representativas da população geral^(4,9).

OBJETIVOS

Examinar as relações cruzadas entre os marcadores hepáticos (GGT, TGP e TGO) e a SM (e seus componentes) em pacientes morbidamente obesos; determinar a resposta desses fatores metabólicos e enzimas hepáticas após perda de peso induzida pelo *bypass* gástrico em Y-de-Roux (RYGBP); além de avaliar se os marcadores hepáticos fornecem marcadores complementares úteis na identificação de pacientes com alto risco de DM2, em particular se fornecem informação adicional sobre prognóstico em pacientes com SM.

MÉTODOS

Instituição

O trabalho foi realizado em um hospital universitário, localizado em Santo André (SP), Brasil.

População do estudo

Um total de 140 pacientes com obesidade mórbida foi considerado elegível para participar deste estudo segundo os critérios de inclusão: índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m², idade entre 18 e 60 anos, e sem história pregressa de doença hepática. Os pacientes com história de uso intenso de álcool (três ou mais doses por dia) ou com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) foram excluídos. A maioria dos pacientes (68,5%) era de mulheres e seu IMC médio era de $46,1 \pm 5,4$ kg/m² (40,0 - 65,6 kg/m²).

Protocolo do estudo e seguimento

Foram colhidas amostras de sangue no pré e pós-operatório (8 meses após a cirurgia bariátrica) após um período mínimo de jejum de 8 horas. O IMC é definido como o

resultado do peso do indivíduo dividido pelo quadrado de sua altura. Para definir a SM, usamos os critérios da *International Diabetes Federation* (IDF): circunferência da cintura ≥ 94 cm em homens, ≥ 80 cm em mulheres ou IMC ≥ 30 kg/m²; níveis de triglicérides ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) e/ou tratamento específico; níveis de colesterol HDL < 40 mg/dL (1 mmol/L) em homens, < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) em mulheres e/ou tratamento específico; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) e/ou paciente com DM2; pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg e/ou tratamento específico. O indivíduo deve apresentar pelo menos três dos cinco fatores de risco para ter diagnóstico de SM.

Os pacientes obesos foram submetidos a RYGBP e, depois de 8 meses, todos os exames foram repetidos. RYGBP é uma técnica mista mais restritiva e menos disabsortiva. Suas principais características são a formação de uma “bolsa” gástrica (15 ± 5 mL), uma alça alimentar de 100 cm, uma alça biliopancreática de 60 cm, e uma alça comum.

Métodos estatísticos

Os dados foram primeiramente testados quanto à distribuição normal com o teste de *Kolmogorov-Smirnoff*. Para comparações transversais, as concentrações de marcadores hepáticos entre os pacientes com e sem a SM basal e seus componentes foram comparadas usando ANCOVA ajustada para idade, sexo e etnia. Os pacientes foram divididos em quatro grupos iguais por distribuições de ALT, AST, proporção AST/ALT e de GGT. A análise de regressão linear foi usada para testar as tendências nos quatro grupos ajustando as variáveis quantitativas para todos eles.

Para a análise prospectiva, as médias basais (com desvio padrão – DP) foram calculadas para os sujeitos por meio de seguimento com testes *t*, de Wilcoxon, ou do χ^2 . A associação entre marcadores hepáticos e variáveis antropométricas e metabólicas foi avaliada usando a análise de correlação de Pearson, controlada para idade, etnia e sexo. Modelos de regressão logística multivariada foram usados para avaliar as associações de marcadores hepáticos com risco de SM prevalente e com sua melhora após a perda de peso, levando em consideração potenciais variáveis de confusão. Cada marcador hepático foi modelado ou como variável contínua (com risco expresso segundo o aumento de DP no *log* natural do marcador) ou como uma variável categórica, comparando o risco entre aqueles no quarto quartil com os do primeiro quartil. Dois modelos foram construídos para cada marcador hepático: no modelo A, os ajustes foram feitos apenas para idade; e no modelo B, para idade, sexo e etnia. Já foi salientado que a proporção AST/ALT pode ser informativa na diferenciação entre doença hepática alcoólica e não

alcoólica (pois os sujeitos com DHGNA apresentam uma razão menor que 1); portanto, essa razão foi considerada uma medida adicional de exposição⁽¹⁰⁾. Avaliamos o grau em que os marcadores hepáticos prediziam melhoras da SM após o RYGBP por meio de regressão logística.

Todas as análises estatísticas foram feitas usando o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 16.0 (Chicago, IL) e o programa MedCalc. A significância estatística foi considerada em $p < 0,05$.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características iniciais por quartos (grupos) das distribuições de GGT, ALT e AST. Com exceção do leucograma, todos os marcadores de risco metabólico aumentaram significativamente à medida que aumentavam os níveis de GGT, ao passo que os níveis de HDL diminuíram. A prevalência de diabetes

e hipertensão também aumentou com níveis crescentes de GGT. A enzima ALT mostrou associação significativa com os valores de glicose e com a prevalência de diabetes, mas manifestou uma relação inversa significativa com o leucograma. AST estava associada apenas com os níveis de glicose. A prevalência da SM não se correlacionou com os valores crescentes de GGT, ALT ou AST. Todavia, GGT e AST aumentaram de maneira significativa com o aumento do número de alterações metabólicas ($p = 0,003$ e $p = 0,048$, respectivamente). Os valores médios de GGT para aqueles com 1, 2, 3, 4 e 5 anormalidades foram de 31,8, 33,7, 38,0, 64,0, e 51,8 unidades/L, respectivamente, e as médias correspondentes para AST foram 23,9, 27,4, 27,4, 29,6, e 32,4 unidades/L, respectivamente (Tabela 2).

Os transtornos da SM, quando avaliados individualmente, foram caracterizados por diferenças significantes apenas em GGT, antes da cirurgia bariátrica (Tabela 2). Após a cirurgia, nenhum marcador hepático foi diferente entre

Tabela 1. GGT, AST, ALT e fatores de risco metabólicos e cardiovasculares

GGT (UI/L)	Quartis				Valor de p
	≤ 27	28 - 35,9	36 - 42,9	≥ 43	
Idade (anos)	35,4 ± 10,2	37,2 ± 9,9	37,3 ± 10,0	39,3 ± 10,1	0,120
IMC (kg/m ²)	44,3 ± 4,5	43,0 ± 3,1	43,7 ± 3,7	45,3 ± 5,6	0,287
Diabetes mellitus (%)	8,3	15,6	11,1	33,3	0,012
Hipertensão (%)	36,1	37,5	41,7	72,2	0,002
Marcadores metabólicos					
HDL (mg/dL)	49,1 ± 11,8	49,8 ± 10,2	46,0 ± 9,8	44,6 ± 11,4	0,037
Triglicérides (mg/dL)	139,8 ± 73,1	137,4 ± 74,2	166,1 ± 95,2	180,3 ± 95,5	0,021
Glicose (mg/dL)	91,5 ± 17,6	95,8 ± 21,9	98,6 ± 21,2	109,6 ± 30,0	0,001
Leucograma (10 ⁹ /L)	7,7 ± 1,8	7,6 ± 2,0	6,9 ± 1,4	7,2 ± 2,2	0,143
Síndrome metabólica (%)	66,7	53,1	50,0	47,2	0,098
ALT (UI/L)	≤ 22	23 - 29,9	30 - 39,6	≥ 39,7	
Idade (anos)	35,5 ± 10,3	38,3 ± 9,5	36,9 ± 9,9	38,7 ± 10,4	0,265
IMC (kg/m ²)	43,3 ± 3,4	44,1 ± 3,5	43,9 ± 4,0	45,2 ± 6,1	0,104
Diabetes (%)	10,8	9,1	22,9	25,7	0,041
Hipertensão (%)	43,2	51,5	37,1	57,1	0,463
Marcadores metabólicos					
HDL (mg/dL)	47,3 ± 11,5	46,8 ± 9,6	49,5 ± 12,2	45,7 ± 10,3	0,793
Triglicérides (mg/dL)	136,1 ± 66,0	163,0 ± 80,7	154,6 ± 101,2	173,5 ± 93,8	0,105
Glicose (mg/dL)	91,8 ± 18,4	97,4 ± 25,8	100,5 ± 22,9	106,4 ± 26,8	0,009
Leucograma (10 ⁹ /L)	8,1 ± 1,8	7,2 ± 2,0	7,3 ± 1,6	6,8 ± 2,0	0,008
Síndrome metabólica (%)	64,9	57,6	40,0	54,3	0,184
AST (UI/L)	≤ 20	21 - 24,9	25 - 33,9	≥ 34	
Idade (anos)	36,5 ± 8,8	37,1 ± 10,5	36,3 ± 10,8	39,2 ± 9,8	0,336
IMC (kg/m ²)	43,8 ± 4,4	43,6 ± 3,6	43,9 ± 3,4	45,2 ± 5,8	0,163
Diabetes (%)	13,3	8,6	20,5	25,0	0,096
Hipertensão (%)	53,3	34,3	46,2	55,6	0,557
Marcadores metabólicos					
HDL (mg/dL)	47,8 ± 12,8	48,1 ± 10,7	47,9 ± 10,8	45,5 ± 9,8	0,406
Triglicérides (mg/dL)	143,0 ± 85,3	165,3 ± 81,5	142,7 ± 76,9	173,9 ± 100,2	0,313
Glicose (mg/dL)	97,1 ± 20,0	93,2 ± 18,0	95,7 ± 21,7	109,5 ± 30,8	0,023
Leucograma (10 ⁹ /L)	8,0 ± 1,7	7,3 ± 1,7	7,1 ± 2,0	7,1 ± 2,0	0,068
Síndrome metabólica (%)	60,0	60,0	48,7	50,0	0,281

Valor de p: tendência entre os grupos (regressão linear); IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2. Concentrações de marcadores hepáticos em pacientes obesos mórbidos, com e sem síndrome metabólica e seus componentes, como definida pela *International Diabetes Federation*, no início do estudo e 8 meses após *bypass* gástrico em Y-de-Roux

Marcadores hepáticos	Sim/Não	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)	Proporção AST/ALT (UI/L)
Antes do <i>bypass</i> gástrico em Y-de-Roux					
Síndrome metabólica definida pela IDF	Não	28,1 ± 10,6	33,6 ± 11,6	41,0 ± 22,1	0,86 ± 0,22
	Sim	27,5 ± 12,4	34,3 ± 21,2	41,2 ± 35,2	0,90 ± 0,33
Hiperglicemia de jejum	Não	27,0 ± 11,8	32,5 ± 18,6	35,8 ± 19,1	0,91 ± 0,30
	Sim	29,3 ± 11,2	36,6 ± 14,9	50,6 ± 41,6 [†]	0,84 ± 0,24
Triglicérides elevados	Não	27,0 ± 12,3	31,8 ± 18,2	38,9 ± 35,0	0,92 ± 0,31
	Sim	28,6 ± 10,9	36,1 ± 16,5	43,3 ± 23,8	0,85 ± 0,25
HDL diminuído	Não	27,3 ± 9,2	34,6 ± 15,1	37,2 ± 21,3	0,87 ± 0,33
	Sim	28,2 ± 13,2	33,5 ± 19,0	44,0 ± 34,6 [†]	0,89 ± 0,24
Hipertensão	Não	27,4 ± 12,0	33,1 ± 18,9	35,3 ± 17,6	0,89 ± 0,25
	Sim	28,3 ± 11,2	34,9 ± 15,7	47,7 ± 38,5 [†]	0,87 ± 0,31
Após <i>bypass</i> gástrico em Y-de-Roux					
Síndrome metabólica definida pela IDF	Não	21,2 ± 8,4	21,6 ± 12,0	21,5 ± 16,2	1,08 ± 0,42
	Sim	26,8 ± 9,9	24,4 ± 12,7	35,3 ± 25,4	1,29 ± 0,67
Hiperglicemia de jejum	Não	21,8 ± 8,8	22,0 ± 12,0	22,5 ± 17,8	1,09 ± 0,42
	Sim	22,8 ± 8,0	21,6 ± 13,9	37,6 ± 18,6	1,51 ± 1,11
Triglicérides elevados	Não	21,7 ± 8,5	21,9 ± 11,8	23,0 ± 17,3	1,09 ± 0,45
	Sim	25,6 ± 12,6	23,6 ± 17,0	24,8 ± 29,6	1,33 ± 0,63
HDL diminuído	Não	21,3 ± 7,6	23,9 ± 15,4	22,1 ± 15,3	0,99 ± 0,29
	Sim	22,2 ± 9,2	20,9 ± 9,8	23,6 ± 19,2	1,17 ± 0,52
Hipertensão	Não	21,6 ± 8,9	22,0 ± 12,5	21,9 ± 17,8	1,08 ± 0,44
	Sim	23,7 ± 7,4	21,7 ± 9,33	29,4 ± 18,1	1,23 ± 0,58

Ajustado para idade, sexo e etnia. $p < 0,05$.
IDF: *International Diabetes Federation*.

os sujeitos com SM ou transtornos metabólicos avaliados individualmente. Algumas situações se aproximaram de significância, entretanto, em função do número mediano de pacientes e do efeito restritivo do modelo (sexo, idade e etnia), a significância não foi alcançada.

As associações entre marcadores hepáticos e variáveis antropométricas e metabólicas em pacientes com obesidade mórbida antes e depois do RYGBP foram analisadas. Antes da cirurgia, os níveis de AST, ALT, e GGT mostraram correlações positivas com a glicemia de jejum; GGT apresentou uma correlação inversa com HDL; ALT tinha uma correlação inversa com o leucograma; e a proporção AST/ALT mostrou uma correlação positiva com o leucograma. A magnitude dessas associações foi mais forte para GGT, especialmente para glicemia de jejum e HDL. Após a cirurgia, apenas a idade se correlacionou com marcadores hepáticos.

As taxas de prevalência e *odds ratio* do DM2 pelos quatro grupos de ALT, GGT e AST, usando aqueles no quartil inferior como o grupo de referência, foram analisadas. Apenas os valores de GGT, quando ajustados para idade, foram significativamente preditivos de DM2. Examinamos ainda mais a relação com ajustes para sexo, etnia e idade. Tal ajuste, conforme se encontra na Tabela 2 coluna B, reduziu o risco a níveis abaixo de significância estatística. Em uma curva ROC (do inglês *receiver-operating characteristics*, característica operativa do receptor), GGT mostrou ter a área maior

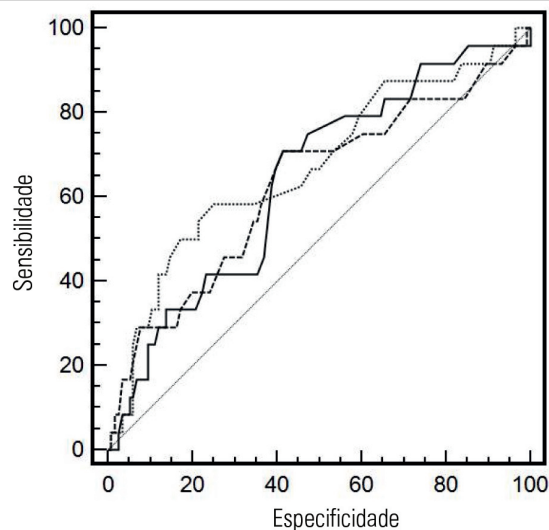


Figura 1. Curva da característica operativa do receptor (ROC) para diagnóstico de diabetes tipo 2. Área sob a curva para AST (0,627 [0,541 – 0,707]), ALT (0,639 [0,554 – 0,718]) e GGT (0,670 [0,585 – 0,747]). Comparações de área sob a curva: AST x ALT ($p = 0,629$), AST x GGT ($p = 0,879$) e ALT x GGT ($p = 0,798$). GGT (— · —), ALT (—) e AST (— · —)

quando comparado a AST e ALT (0,670, 0,627, e 0,639, respectivamente) (Figura 1).

Na análise de marcadores hepáticos e predição de componentes individuais da SM, apenas os valores de GGT tiveram associação significativa com a hipertensão prevalente. Essas associações foram significativas independentemente de as exposições terem sido

modeladas como variáveis contínuas (risco por aumento de DP: 1,23 [1,02 - 1,33]) ou categóricas (quartil 4 *versus* quartil 1: 3,95 [1,33 - 11,69]).

Oito meses após a cirurgia, todos os marcadores hepáticos (com a exceção da bilirrubina) mostraram uma queda significativa (Tabela 3). O declínio foi mais acentuado nos valores de GGT, seguidos de ALT. A proporção AST/ALT mostrou uma razão inversa antes da cirurgia (0,88 *versus* 1,11). Após a cirurgia, ΔIMC

Tabela 3. Marcadores hepáticos antes e oito meses após *bypass* gástrico em Y-de-Roux

Marcadores	Antes de RYGB	Após RYGB	Valor de p*
ALT (IU/L)	33,99 ± 17,47	22,00 ± 12,09	< 0,0001
AST (IU/L)	27,85 ± 11,65	21,92 ± 8,75	< 0,0001
GGT (IU/L)	41,15 ± 29,9	23,10 ± 17,99	< 0,0001
Proporção AST/ALT	0,88 ± 0,28	1,11 ± 0,46	< 0,0001
Bilirrubina (mg/dL)	0,61 ± 0,52	0,62 ± 0,41	0,870

* Amostras pareadas Teste t.
RYGB: *bypass* gástrico em Y-de-Roux.

correlacionou com ΔFatores SM (Pearson r = 0,195; p = 0,021) e ΔGGT correlacionou com ΔGlicose (Pearson r = 0,286; p = 0,001).

A tabela 4 e a figura 2 mostram sensibilidade e especificidade para valores de limiar selecionados de ALT, GGT e AST, que predizem melhoria da SM, 8 meses após o RYGBP, em obesos mórbidos. As análises da curva ROC sugerem valores de corte para AST, ALT e GGT de 23, 33, e 31 UI/L, respectivamente,

Tabela 4. Sensibilidade e especificidade para limiares selecionados de GGT, ALT e AST para prever melhora na síndrome metabólica

Marcadores	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	AUC (IC95%)*
GGT (UI/L)			0,56 (0,47 - 0,64)
Limiar 27	31,4 (20,9 - 43,6)	80,0 (68,7 - 88,6)	
Limiar 35	50,0 (37,8 - 62,2)	52,8 (40,6 - 64,9)	
Limiar 43	77,1 (65,6 - 86,3)	28,5 (18,4 - 40,6)	
Limiar 54	84,2 (73,6 - 91,9)	18,5 (10,3 - 29,7)	
Limiar 31 [†]	44,2 (32,4 - 56,7)	70,0 (57,9 - 80,4)	
ALT (UI/L)			0,57 (0,48 - 0,65)
Limiar 22	32,8 (22,1 - 45,1)	80,0 (68,7 - 88,6)	
Limiar 30	58,5 (46,2 - 70,2)	58,5 (46,2 - 70,2)	
Limiar 40	75,7 (64,0 - 85,2)	21,4 (12,5 - 32,9)	
Limiar 52	87,1 (77,0 - 93,9)	8,5 (3,2 - 17,7)	
Limiar 33 [†]	64,2 (51,9 - 75,4)	52,8 (40,6 - 64,9)	
AST (UI/L)			0,55 (0,46 - 0,63)
Limiar 20	31,4 (20,9 - 43,6)	78,5 (67,1 - 87,5)	
Limiar 25	55,7 (43,3 - 67,6)	54,2 (41,9 - 66,3)	
Limiar 35	78,5 (67,1 - 87,5)	18,5 (10,3 - 29,7)	
Limiar 40	90,0 (80,5 - 95,9)	12,8 (6,1 - 23,0)	
Limiar 23 [†]	51,4 (39,2 - 63,6)	64,2 (51,9 - 75,4)	

* Área sob a curva derivada das análises de característica operativa do receptor
† Limiar maximize a soma de sensibilidade e especificidade

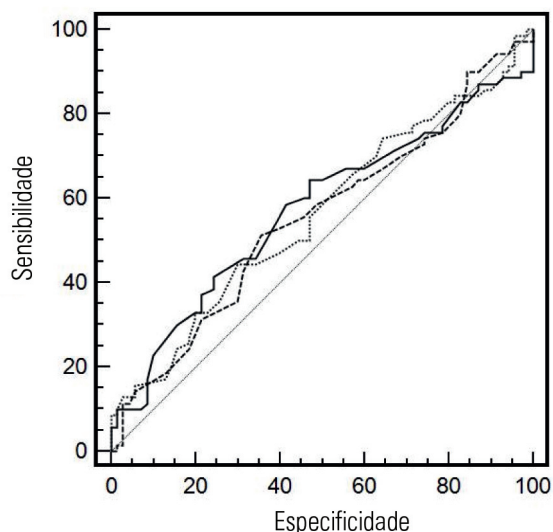


Figura 2. Curva ROC para síndrome metabólica após *bypass* gástrico em Y-de-Roux. Comparações de área sob a curva: AST x ALT (p = 0,826), AST x GGT (p = 0,531) e ALT x GGT (p = 0,658). GGT (---), ALT (—) and AST (···)

com sensibilidade correspondente de 51,4, 64,2, e 44,2%, respectivamente. A área sob a curva para os três marcadores foi semelhante.

DISCUSSÃO

Neste estudo, documentamos, em pacientes com obesidade mórbida, associações transversais significativas entre marcadores hepáticos, principalmente GGT, e alterações metabólicas, mais notavelmente hiperglicemia em jejum. Ademais, no início do estudo, os níveis de GGT e ALT se elevaram significativamente com o aumento em número de anormalidades metabólicas. Também demonstramos que concentrações de GGT estavam associadas com um aumento de quase quatro vezes na prevalência de DM2 e um aumento de três vezes na prevalência de hipertensão após o ajuste para a idade. Em contraste, não foram observadas associações significativas com ALT/AST e alterações metabólicas na análise multivariada. Finalmente, os marcadores hepáticos diminuíram de forma significativa 8 meses após a cirurgia de RYGBP, e a redução dos níveis de GGT foi associada à redução dos níveis de glicose.

Em resultados anteriores, nosso grupo mostrou os efeitos benéficos de RYGBP na SM^(11,12) e na função renal de obesos mórbidos⁽¹³⁾. No entanto, como já foi demonstrado em estudos anteriores, observamos que RYGBP pode reduzir os marcadores hepáticos até níveis normais⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. A obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença do fígado gorduroso, e vários estudos associaram níveis elevados de enzimas hepáticas, obesidade e DM2⁽¹⁷⁾. Existem evidências cada vez maiores

que também sustentam a ideia de que a DHGNA seja um dos aspectos da SM e que as elevações de marcadores hepáticos encontradas nessa situação, particularmente de ALT, estão prospectivamente associadas ao DM2 incidente, uma importante sequela da SM^(9,18-21).

Há vários mecanismos possíveis para explicar as associações entre marcadores hepáticos e a SM e seus fatores. Em primeiro lugar, esses marcadores são sabidamente correlacionados de maneira significativa com conteúdo hepático lipídico aumentado, um transtorno que tem efeitos deletérios sobre componentes da SM⁽²²⁾. Já foi demonstrado que o conteúdo lipídico hepático, medido diretamente por espectroscopia de prótons, está associado a vários fatores de resistência à insulina independente do peso corpóreo. Em particular, a gordura hepática foi associada a defeitos na supressão pela insulina da produção endógena de glicose⁽²³⁾, que é notável no contexto dos nossos resultados, que mostram que todos marcadores hepáticos relacionados à hiperglicemia de jejum. Também é possível que essas associações reflitam uma resistência à insulina mais generalizada.

O acúmulo de gordura no fígado pode estimular a produção de citocinas, e já foi constatado que citocinas inflamatórias, como o fator alfa de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6) podem influenciar o metabolismo de ácidos graxos no fígado, predispondo para a formação do fígado gorduroso⁽²⁴⁾. Portanto, outro mecanismo possível seria que enzimas hepáticas elevadas podem refletir inflamação, que, por sua vez, dificulta a sinalização da insulina, tanto no fígado como em outros órgãos. A inflamação foi associada com o desenvolvimento de diabetes⁽²⁵⁾. Também foi sugerido que a GGT possa ser um marcador precoce de estresse oxidativo^(26,27). A inflamação é uma manifestação de estresse oxidativo, e as vias que geram os mediadores da inflamação, como as moléculas de adesão e interleucinas, são todas induzidas pelo estresse oxidativo⁽²⁸⁾. Isso pode explicar a associação entre inflamação, que pode revelar esteato-hepatite não alcoólica e GGT.

A contribuição do presente estudo é a demonstração de que os marcadores hepáticos, principalmente GGT, estão associados de forma significativa com as alterações metabólicas, e que a GGT também se correlaciona com DM2 e a prevalência de hipertensão em uma coorte multiétnica bem caracterizada, com pacientes com obesidade mórbida. A perda de peso induzida pela RYGBP pode reduzir os marcadores hepáticos para níveis na faixa de normalidade, e esse declínio em GGT está associado com melhora no metabolismo de glicose. A principal limitação do nosso estudo está no número de pacientes, que prejudica o achado de um resultado estatisticamente significativo em um modelo de regressão logística muito restrito.

CONCLUSÕES

Níveis elevados de marcadores hepáticos, principalmente GGT, em pacientes com obesidade mórbida, estavam associados a alterações metabólicas. Além dos já conhecidos benefícios da cirurgia bariátrica, o *bypass* gástrico em Y-de-Roux reduziu os níveis dos marcadores hepáticos a valores normais.

REFERÊNCIAS

- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9.
- Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(11):1136-43.
- Serpa Neto A, Rossi FM, Amarante RD, Buriti NA, Rossi M. Impact of plasmatic lipids in glycemic control and its influence in the cardiometabolic risk in morbidly obese subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(6):747-54.
- Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA*. 2003;289(22):3000-4.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844-50.
- Penn R, Worthington DJ. Is serum gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6364):531-5.
- Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesäniemi YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2000;248(3):230-8.
- Jeong SK, Nam HS, Rhee JA, Shin JH, Kim JM, Cho KH. Metabolic syndrome and ALT: a community study in adult Koreans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(8):1033-8.
- Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J Med Sci*. 2005;329(3):111-6.
- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110(10):1251-7.
- Rossi M, Barretto Ferreira da Silva R, Chaves Alcântara G Jr, Regina PF, Martin Bianco Rossi F, Serpa Neto A, et al. Remission of metabolic syndrome: a study of 140 patients six months after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18(5):601-6.
- Rossi M, Serpa Neto A, Rossi FM, Amarante RD, Alcântara GC Jr, Silva RB, et al. Percentage of excess BMI lost correlates better with improvement of metabolic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjects: anthropometric indexes and gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(1):11-8.
- Serpa Neto A, Bianco Rossi FM, Dal Moro Amarante R, Alves Buriti N, Cunha Barbosa Saheb G, Rossi M. Effect of weight loss after Roux-en-Y gastric bypass, on renal function and blood pressure in morbidly obese patients. *J Nephrol*. 2009;22(5):637-46.
- Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135(1):48-58.
- Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004;39(6):1647-54.

16. Andrade AR, Cotrim HP, Alves E, Soares D, Rocha R, Almeida A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. *Ann Hepatol*. 2008;7(4):364-8.
17. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1757-62.
18. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):960-7.
19. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(5):732-7.
20. Nakanishi N, Nishina K, Li W, Sato M, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *J Intern Med*. 2003;254(3):287-95.
21. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem*. 2003;49(8):1358-66.
22. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
23. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023-8.
24. Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(Suppl 3):S377-84.
25. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-34.
26. Lee DH, Jacobs DR Jr. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 2005;178(2):327-30.
27. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia*. 2003;46(3):359-64.
28. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(Suppl 3):S53-5.