

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(6):758-761
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(6):758-761

Η γ-γλουταμυλτρανσφεράση (γ-GT) του ορού και τα καρδιαγγειακά νοσήματα

**N. Βαλλιάνου,
Π. Κουταλάς**

Παθολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Πολυκλινική
Αθηνών», Αθήνα

Serum gamma-glutamyltransferase
(γ-GT) and cardiovascular disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αθηροσκλήρυνση
Αθηρωματική πλάκα
γ-γλουταμυλτρανσφεράση
Καρδιαγγειακά νοσήματα

Υποβλήθηκε 21.2.2008
Εγκρίθηκε 29.4.2008

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γ-γλουταμυλτρανσφεράση (ή γ-γλουταμυλτραν-σπεπτιδάση) καταλύει τη μεταφορά μιας ομάδας γ-γλουταμυλίου από ένα γ-γλουταμυλοπεπτιδίο σε ένα άλλο πεπτιδίο ή αμινοξύ ή στο νερό. Το ένζυμο είναι πρωτίστως συνδεδεμένο με την πλασματική μεμβράνη των κυττάρων εκείνων που επιδεικνύουν μεγάλη εκκριτική ή απορροφητική ικανότητα, όπως είναι τα ηπατοκύτταρα (στις ενδοχοληφόρες επιφάνειες), τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων (μέγιστες συγκεντρώσεις του ενζύμου), τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και ο προστάτης. Υπάρχει ένας αριθμός ισοενζύμων της γ-GT που προσδιορίζονται με την ηλεκτροφόρηση, τα οποία όμως δεν φαίνεται να είναι ειδικά για τους ιστούς. Η απελευθέρωση της γ-GT από τα κύτταρα αρχικά σχετίζεται με την απελευθέρωσή της από τα θραύσματα των κυτταρικών μεμβρανών. Οι νεφροί και το έντερο συμβάλλουν ελάχιστα στην ολική γ-GT του ορού, με το ήπαρ να συνιστά τη μείζονα πηγή της δραστηριότητας αυτού του ενζύμου.¹

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ γ-GT

Η γ-GT εμφανίζει μεταβολές ανάλογα με την ηλικία και το γένος. Είναι ενδιαφέρον ότι οι τιμές του ενζύμου είναι σχεδόν διπλάσιες στους Αφρικανούς σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους, άσχετα από την ηλικία. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι ακόμα και ήπιες αυξήσεις του δείκτη μάζας σώματος (BMI) αυξάνουν τη γ-GT κατά 25%. Η αύξηση αυτή προσεγγίζει το 50% στα άτομα όπου ο BMI είναι >30.

Το μέτριο κάπνισμα προκαλεί αύξηση της γ-GT κατά 10%, ενώ οι βαρείς καπνιστές θα εμφανίσουν αύξηση του

ενζύμου κατά 20%. Αρκετές φαρμακευτικές ουσίες αυξάνουν τα επίπεδα της γ-GT (κυρίως λόγω ενζυμικής επαγωγής) μέχρι και πέντε φορές του ανώτερου φυσιολογικού (φαινοτυϊνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ) και κυρίως τα αλκοολούχα ποτά.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η γ-GT έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7-10 ημέρες. Στην αλκοολική ηπατοπάθεια, όμως, ο χρόνος αυτός αυξάνει μέχρι τις 28 ημέρες. Η από μέρα σε μέρα διακύμανση του ενζύμου ανέρχεται σε 10-15%.

Η κύρια ένδειξη της μέτρησης της γ-GT είναι η διαπίστωση ή όχι βλάβης του ήπατος. Λόγω των πολλών παραγόντων που επηρεάζουν τη δραστηριότητα της γ-GT, η ειδικότητα του ενζύμου είναι πτωχή, ενώ η προβλεπτική αξία (predictive value) του για ηπατικό νόσημα είναι μόνο 32%. Πολύ μεγάλη αύξηση αυτού του ενζύμου καταδεικνύει τυπικά βέβαιη ηπατοπάθεια. Η γ-GT χρησιμοποιείται συχνότατα για να διευκρινιστεί η αιτία αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης. Θα πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι μια αύξηση της γ-GT ενδεχομένως να οφείλεται σε άλλες αιτίες και όχι μόνο σε μία, που θα επέφερε ταυτόχρονη αύξηση και της αλκαλικής φωσφατάσης.

Πρόσφατα, προτείνεται η γ-GT να μη χρησιμοποιείται πλέον για τον προσυμπτωματικό έλεγχο ή για την αρχική εκτίμηση ασθενών που εμφανίζουν ηπατική νόσο.²

Επίσης, η γ-GT έχει προταθεί για τη διαπίστωση χρήσης οινοπνευματωδών ποτών. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι το ένζυμο είναι αυξημένο μόνο στο 30-50% των ατόμων που καταναλώνουν ιδιαίτερα μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος. Φαίνεται ότι υπάρχει μια αδρή συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης οινοπνευματωδών και επιπέδων γ-GT, με έναν ουδό όμως 2-3 ποτών ημερησίως ως ελά-

χιστη λήψη. Είναι χαρακτηριστικό ότι στα άτομα που θα σταματήσουν να πίνουν, τα επίπεδα της γ-GT θα επανέλθουν στο φυσιολογικό μετά από παρέλευση εβδομάδων ή ακόμα και μηνών.³

Αύξηση του ενζύμου παρατηρείται σπάνια στον καρκίνο του προστάτη καθώς και μετά από ακτινοβολίες κακοήθων νεοπλασμάτων. Ο υπερθυρεοειδισμός επίσης φέρεται να αυξάνει τη γ-GT (το αντίθετο μπορεί να παρατηρηθεί στον υποθυρεοειδισμό), αν και οι αυξήσεις αυτές σπάνια θα υπερβούν το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.⁴

γ-GT ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Εκτός από τις χρήσεις της στον τομέα της διάγνωσης, η γ-GT του ορού έχει σημαντική επιδημιολογική σημασία και σπουδαιότητα.⁵⁻⁷ Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ αυξημένης γ-GT και εμφάνισης ειδικών νοσηρών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου,⁸ του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁹ και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.¹⁰

Έχουν βρεθεί μείζονες επιδράσεις του δείκτη μάζας σώματος (BMI) στα επίπεδα της γ-GT, ενώ έχουν αναφερθεί συσχετίσεις μεταξύ γ-GT και πολλαπλών καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων του αίματος, της αρτηριακής πίεσης, του καπνίσματος, της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης (IGT), της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς, καθώς και του μεταβολικού συνδρόμου.^{5,11-14}

Η γ-GT δείχνει σημαντική συσχέτιση στο γενικό πληθυσμό και με τις δύο αμινοτρανσφεράσες του ορού (ALT και AST). Μερικές από τις επιδημιολογικές μελέτες που κατέδειξαν ότι οι υψηλές τιμές της γ-GT συνιστούν παράγοντα κινδύνου ή συνδέονται με παράγοντες κινδύνου, μέτρησαν επίσης και τα επίπεδα των ALT και AST. Έτσι, σε γερμανική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε εργάτες οικοδομών, τόσο οι αυξημένες αμινοτρανσφεράσες όσο και η γ-GT βρέθηκαν να συνιστούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες αναπηρίας και θνησιμότητας.¹⁵ Σε βρετανική εργασία για τους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, η ALT ήταν σημαντική αλλά λιγότερο προγνωστική της γ-GT.¹⁰ Τόσο οι αμινοτρανσφεράσες όσο και η γ-GT σχετίζονται θετικά με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) και πιθανότατα αντανακλούν την αυξημένη συχνότητα λιπώδους ήπατος στο πλείστο των παχύσαρκων ατόμων.¹⁶⁻¹⁹

Έτσι, και τα τρία ηπατικά ένζυμα (ALT, AST και γ-GT) πιθανόν να σχετίζονται με καρδιομεταβολικούς παράγοντες

κινδύνου, μολονότι οι συσχετισμοί αυτοί είναι ισχυρότατοι για τη γ-GT και μόνο η γ-GT φέρεται να συνδέεται με μελλοντικά καρδιαγγειακά νοσήματα σε μεγάλες προοπτικές μελέτες.⁷

Ποιοι μηχανισμοί υπόκεινται όσον αφορά στη συσχέτιση των επιπέδων της γ-GT με την αθηροσκληρωτική νόσο και τις συνέπειές της; Υπάρχουν μελέτες που έχουν καταδείξει ότι η γ-GT, παρουσία κατιόντων σιδήρου, καταλύει την οξειδωση των LDL, δηλαδή μια θεμελιώδη διεργασία η οποία συμβάλλει καθοριστικά στην παθογένεση της αθηροσκληρωσης. Επιπλέον, η γ-GT του ορού απορροφάται μερικώς από τις κυκλοφορούσες LDL, οι οποίες είναι σε θέση να μεταφέρουν τη γ-GT μέσα στις αθηρωματικές πλάκες. Η ενεργός γ-GT εντοπίζεται μαζί με τις οξειδωθείσες LDL και ο ελεύθερος σίδηρος παρουσιάζει επαρκή επίπεδα, ικανά να καταλύουν την οξειδωση των LDL. Επίσης, διαθέσιμες ενδείξεις υποστηρίζουν έναν παθογενετικό ρόλο της δραστηριότητας της γ-GT όσον αφορά στην εξέλιξη και την αστάθεια των αθηροσκληρωτικών πλακών στις διάφορες αγγειακές περιοχές.^{20,21}

Το τελευταίο ενισχύεται και από το ρόλο που διαδραματίζει η γ-GT στην «επαναφόρτιση» της ενδοκυττάριας γλουταθειόνης (GSH, τριπεπτίδιο που συνιστά τον ισχυρότερο ενδογενή αντιοξειδωτικό παράγοντα) και ενδεχομένως στο φαινόμενο ρύθμισης της κυτταρικής απόπτωσης καθώς και στην υπερπλασία των αθηρωματικών πλακών, φαινόμενο που ενδεχομένως συμβάλλει στην αύξηση της γ-GT. Με άλλα λόγια, μέρος της κυκλοφορούσας γ-GT μπορεί να προέρχεται από τις εν λειτουργία ευρισκόμενες αθηρωματικές πλάκες.^{22,23}

Έτσι, υπάρχουν δύο πιθανές αλλά όχι απαραίτητα μοναδικές ερμηνείες για τη σχέση μεταξύ της γ-GT του ορού και του καρδιομεταβολικού κινδύνου: (α) είτε η γ-GT προέρχεται από τις αθηρωματικές πλάκες και ιδιαίτερα σ' εκείνους τους ασθενείς με σημαντικό αριθμό προδιαθεσικών παραγόντων για το καρδιαγγειακό νόσημα, είτε (β) η γ-GT σχετίζεται με τους παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, διαβήτης, κάπνισμα, μη σωματική άσκηση και οξειδωτικό stress), πριν ακόμη εμφανιστούν αισθητά οι αθηρωματικές πλάκες.²⁴⁻²⁶ Η δεύτερη ερμηνεία φαίνεται να είναι και η πιθανότερη.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η γ-GT, ακόμη και σε τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων, φαίνεται να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας²⁷⁻³⁰ και, ακόμα, μπορεί να «αναγνωρίζει» και να «εξεχωρίζει» τα άτομα με συνεχή αλλά σταθερή αύξηση και παρουσία οξειδωτικού ή άλλου κυτταρικού stress.³¹⁻³³

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, φαίνεται εύλογο να προτείνουμε ότι η σημασία της γ-GT του ορού δεν θα πρέπει να περιορι-

στεί ως ένας απλός «βιοχημικός δείκτης» ηπατοπάθειας ή κατανάλωσης οινοπνεύματος, αλλά να εκτιμηθεί και ως αξιοπρόσεκτος παράγοντας αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακού νοσήματος.³³

ABSTRACT

Serum gamma-glutamyltransferase (γ-GT) and cardiovascular disease

N. VALLIANOU, P. KOUTALAS

Department of Internal Medicine, "Polyclinic" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(6):758–761

Following the introduction of serum γ-GT in clinical practice as a reliable, routinely employed laboratory test, epidemiological and prospective studies have repeatedly shown that this activity has prognostic value for morbidity and mortality. Notably, a significant independent correlation of serum γ-GT is observed with cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke, diabetes mellitus, and metabolic syndrome) and this association is independent of concomitant liver disease. Experimental studies have documented the presence of active γ-GT in atherosclerotic plaques in the coronary and cerebral arteries. These findings and the recently recognized functions of γ-GT in the generation of reactive oxygen species indicate that serum γ-GT represents a true marker of cardiovascular disease and underlying atherosclerosis.

Key words: Atherosclerosis, Atherosclerotic plaque, Cardiovascular disease, Gamma-glutamyltransferase

Βιβλιογραφία

1. VAN HOOFF VO, DENG JT, DE BROE ME. How do plasma membranes reach the circulation? *Clin Chem Acta* 1997, 266:23–31
2. GOLDBERG DM, KAPUR BM. Enzymes and circulating proteins as markers of alcohol abuse. *Clin Chem Acta* 1994, 226:191–209
3. MOUSSARIAN SN, BECKER RC, PIEPMEYER JL, MEZEY E, BOZIAN RC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism – influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985, 30:211–214
4. KONRADY A, FENYSERI G, RONDES E. Serum gamma-glutamyl transferase activity in thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1985, 145:179
5. WHITFIELD JB. Gamma-glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001, 38:263–355
6. BRENNER H, ROTHENBACHER D, ARNDT V, SCHUBERTH S, FRAISSE C, FLIEDNER TM. Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort study of construction workers. *Prev Med* 1997, 26:305–310
7. WHITFIELD JB, ZHU G, NESTLER JE, HEATH AC, MARTIN NG. Genetic covariation between serum gamma-glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors. *Clin Chem* 2002, 48:1426–1431
8. WANNAMETHEE G, EBRAHIM S, SHAPER AG. Gamma-glutamyltransferase: Determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995, 142:699–708
9. JOUSILAKTI P, RASTENYTE D, TUOMILEHTO J. Serum gamma-glutamyltransferase, self-reported alcohol drinking and the risk of stroke. *Stroke* 2000, 31:1851–1855
10. PERRY U, WANNAMETHEE SG, SHAPER AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998, 21:732–737
11. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, LENNON L, WHINCUP PE. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005, 28:2913–2918
12. NAKANISHI N, SUZUKI K, TATARA K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004, 27:1427–1432
13. ARNDT V, BRENNER H, ROTHENBACHER D, ZSCHENDERLEIN B, FRAISSE E, FLIEDNER TM. Elevated liver enzyme activity in construction workers: Prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, 71:405–412
14. LEE DS, EVANS JC, ROBINS SJ, WILSON PW, ALBANO J, FOX CS ET AL. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: The Framingham Heart Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27:127–133
15. NOMURA F, OHNISKI K, SATOMURA Y, OHTSUKI T, FUNGKUNAGA K, HONDA M ET AL. Liver function in moderate obesity—study in 534 moderately obese subjects among 4,613 male company employees. *Int J Obes* 1986, 10:349–354
16. ROBINSON D, WHITEHEAD TP. Effect of body mass and other fac-

- tors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem* 1989, 26:393–400
17. SALVAGGIO A, PERITI M, MIANO L, TAVANELLI M, MARZORATI D. Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin Chem* 1991, 37:720–723
 18. BURNS CJ, BOSWELL JM, OLSEN GW. Liver enzyme activity and body mass index. *J Occup Environ Med* 1996, 38:1248–1252
 19. EMDIN M, PASSINO C, DONATO L. Serum gamma-glutamyl-transferase as a risk factor of ischemic stroke might be independent of alcohol consumption. *Stroke* 2002, 33:1163–1164
 20. LEE DH, SIVENTOINEN K, HU G, JACOBS DR, JOUSILAHTI P, SUNDVALL J ET AL. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006, 27:2170–2176
 21. DEL BELLO B, PAOLICCHI A, COMPORI M, POMPELLA A, MAELLANO E. Hydrogen peroxide produced during γ-glutamyl transpeptidase activity is involved in prevention of apoptosis and maintenance of proliferation in U937 cells. *FASEB J* 1999, 13:69–79
 22. PAOLICCHI A, MINOTTI G, TONARELLI P, MINOTTI G, TONARELLIA P, TONGIANI R ET AL. Gamma-glutamyltranspeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation – a potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 1999, 47:151–160
 23. PAOLICCHI A, EMBIN E, GHLIOZENI E, CIANCIA E, PASSINO C, POPOFF G ET AL. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 2004, 109:1440
 24. RANTALA AO, LILJA M, KAUMA H, SAVOLAINEN MJ, RENUNANEN A, KESIANEMI YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2000, 248:230–233
 25. VAN BARNEVELD T, SEIDELL JC, TRAAG N, HAUTVAST JG. Fat distribution and gamma-glutamyl transferase in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year-old Dutch males. *Eur J Clin Nutr* 1989, 43:809–818
 26. ARKKILA PE, KOSKINEN PJ, KANTOLA IM, RONNEMAA T, SEPPANEN E, VIIKARI GS. Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001, 52:113–118
 27. RUTTMANN E, BRANT LJ, CONCIN H, DIEM G, RAPP K, ULMER H. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2005, 112:2130–2137
 28. KAZEMI SL, ENDLER G, WINKLER S, SCICKBAUER T, WAGNER O, MARSIK C. Gamma-glutamyltransferase and long-term survival: Is it just the liver? *Clin Chem* 2007, 53:940–946
 29. LEE DH, JACOBS DR, 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, 49:1358–1366
 30. PATEL DA, SRINAVASAN SP, XU JH, CHEN W, PERENSON GS. Persistent elevation of liver function enzymes within the reference range is associated with increased cardiovascular risk in young adults: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2007, 56:792–798
 31. FRASER A, HARRIS R, SATTAR N, EBRAHIM S, SMITH GD, LAWLOR DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: Analysis of the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007, 27:2729–2735
 32. YAMADA J, TOMIYAMA H, YAMBE M, KOJI Y, MOTOBE K, SHIINA K ET AL. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006, 189:198–205
 33. POMPELLA A, ENDIN M, PASSINO C, PAOLICCHI A. The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 2004, 42:1085–1091
- Corresponding author:*
N. Vallianou, 21 S. Sliman street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: natalia.vallianou@hotmail.com