

## Derleme

# Gamma-Glutamil Transferaz Aktivitesi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Yrd.Doç.Dr. Fatih ALTUNKAŞ\*, Yrd.Doç.Dr. Kayıhan KARAMAN\*, Yrd.Doç.Dr Şafak ŞAHİN\*\*,  
Doç.Dr. Ataç ÇELİK\*, Doç.Dr. Fatih KOÇ\*

\* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Tokat

\*\* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tokat

## Özet

*Gamma-glutamil transferaz, hepatik enflamasyonun hassas bir göstergesi olarak kullanılan önemli bir ikinci kuşak enzimatik karaciğer fonksiyon testidir. Ayrıca bu glikoprotein türünün düşük ağırlıklı lipoprotein kolestrolün oksidasyonunda da rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, okside kolestrol düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi açıkça göstermiştir. Bütün bu bilgiler ışığında testin artmış kardiyovasküler riskli bireylerde bir biyobelirteç olarak kullanımı sorgulanmaya başlanmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Gamma-glutamil transferaz, Kardiyovasküler hastalıklar, Oksidatif stres

## Gamma-Glutamyl Transferase Activity and Cardiovascular Disease

### Summary

*Gamma-glutamyl transferase is an important second generation enzymatic liver function test for the diagnosis of hepatic inflammation. It has been shown that this type of glycoprotein had a role in the oxidation of low density lipoprotein cholesterol. Studies obviously showed the relation between oxide cholesterol level and coronary artery disease. With all these information, this test started to be questioned for using as a biomarker in people with increased cardiovascular risk.*

**Key Words:** Gamma-glutamyl transferase, Cardiovascular diseases, Oxidative stress

### Giriş

Gamma-glutamil transferaz (GGT), toplam ağırlığı 68.000 dalton olan, en büyüğü 46.000 dalton ağırlığında 2 protein içeren bir glikoprotein çeşitidir.<sup>1</sup> Hepatositler başta olmak üzere böbrek, akciğer, pankreas, vasküler endotel dokusu gibi farklı hücre ve dokuların plazma membranlarında bulunmaktadır.<sup>2-4</sup> Hepatik enflamasyonun hassas bir göstergesi olarak kullanılan GGT, en önemli ikinci kuşak enzimatik karaciğer fonksiyon testidir. Kolestatik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol ve çeşitli ilaç intoksikasyonları serum GGT yüksekliği yapan önemli nedenlerden birkaçıdır.<sup>2,5</sup> Gamma-glutamil transferaz yüksekliği yapan sebepler tablo 1'de özetlenmiştir.

Bütün bu bilinenlere ilave olarak 1990 yılında ya-

pılan Tromso çalışması, GGT seviyesindeki değişikliğin, alkol kullanımı dışında, beden kitle indeksi (BMI), serum total kolestrol seviyesi, yüksek dansiteli lipoprotein seviyesi (HDL), kalp hızı, kan basıncı, analjezik kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve menopoza ile de ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>6</sup> Aşırı alkol kullanan hastalar arasında yapılan bir çalışmada GGT seviyelerindeki beklenmedik yükselmenin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir.<sup>7</sup> Daha sonra yapılan sınırlı sayıda çalışmada, serum GGT seviyelerinin kardiyak mortalite ve non-fatal miyokard enfarktüsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>8-10</sup> Daha önceki prospektif çalışmalarda da yüksek GGT seviyelerinin kardiyovasküler hastalıkların artmış insidansı veya mortalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>11-17</sup>

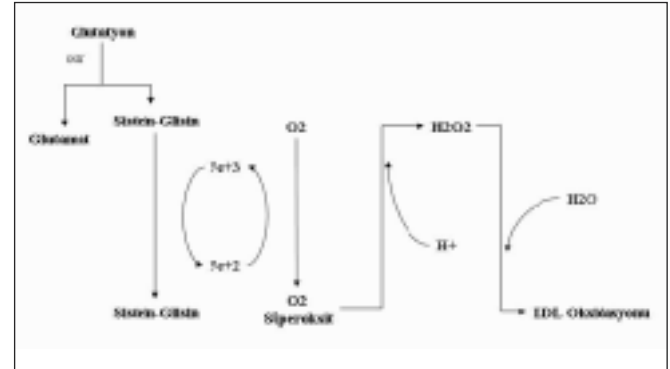
Tablo 1: Gamma-Glutamil Transferaz yüksekliği yapan sebepler

Karaciğer ile ilişkili durumlar
Karaciğer kanserleri (primer, metastatik)
Primer biliyer siroz
İnaktif siroz
İntrahepatik kolestaz
Alkolik hepatit
Kronik aktif hepatit
Ekstrahepatik tıkanıklık
Karaciğer dışı durumlar
Diabetes mellitus
Hipertiroidi
Böbrek hastalıkları
Nörolojik hastalıklar
Obezite
Pulmoner hastalıklar
Hiperlipidemi
Miyokardiyal hasar
Pankreas hastalıkları
Karaciğer dışı kanserler
İlaçlar
Antikoagülanlar (coumadin vb)
Antihiperlipidemik ajanlar (klofibrat)
Analjezikler (asetaminofen vb)
Oral kontraseptifler (östrojenler)
Barbitüratlar
Antidepresanlar (trisiklikler)
Antikonvülzanlar (fenitoin vb)
Alkol

### GGT ve oksidatif stres

Gamma-glutamyl transferaz, glutatyonun indirgenmesinde katalizör görevi görür. Glutatyonun indirgenmesi sonrası ekstrasellüler bölgede glutamat ve sistein-glisin açığa çıkar. Sistein-glisin, hücre membranı ve ekstrasellüler bölgede Fe+3 ile etkileşir. Bu etkileşim sonrası süperoksit iyonu ve sonrasında hidrojen peroksit meydana gelir. Oluşan hidrojen peroksit, düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) kolestrolün oksidasyonunda önemli rol oynar (Şekil 1). Yapılan çalışmalarda okside olmuş LDL parçacıklarının artmış kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiş ayrıca ateroskleroz plağında okside LDL parçacıklarının bulunduğu gösterilmiştir.<sup>18,19</sup> Yapılan değişik çalışmalarda serebral, karotid ve koroner plak yapıları içerisinde GGT aktivitesinin olduğu gösterilmiştir.<sup>20,21</sup> Sonuç olarak GGT nin antioksidan sistemde önemli bir rol oynadığı, GGT aktivitesinin oksidatif strese cevap olarak artacağı ayrıca insanlarda artmış serum GGT aktivitesinin artmış

oksidatif stres göstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.<sup>22</sup>



Şekil 1: Gamma-Glutamil transferazın oksidatif streste rolü

### GGT'nin biyobelirteç olarak kullanımı ne kadar doğru ?

Son zamanlarda GGT nin birçok bölgede kolay ulaşılabilir olması, bu testin artmış kardiyovasküler riskli bireylerde bir biyobelirteç olarak kullanımının sorgulanmasına sebep olmuştur.<sup>23</sup> GGT seviyelerinin kardiyovasküler hastalık ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile ilişkisi ilk defa Wannamethee ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada, özellikle iskemik kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda olmak üzere, artmış GGT seviyesi ile tüm sebeplere bağlı mortalite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Avusturyada yapılan ve 163.944 bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada GGT'nin kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada GGT düzeyinin serum trigliserid ve total kolestrol düzeyi, glikoz seviyesi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile pozitif olarak ilişkili olduğu gözlenmiştir.<sup>15</sup> Yüksek GGT seviyesi olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı total mortalitede 1.5 kat, 60 yaşından küçük hastalarda ise 2-2.6 kat risk artışı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada GGT'nin kardiyovasküler mortalite açısından (kronik kalp hastalığı ile ilişkili) bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak bu ilişkinin akut kardiyovasküler olaylarla ilişkili mortalite açısından bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada 1-6 aylık takiplerde bazal serum GGT aktivitesi yüksek olan grupta majör kardiyovasküler olayların daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışma sonrası akut koroner sendromlu hastalarda serum GGT aktivitesindeki yüksek

liğin yeni bir yüksek risk kriteri olabileceği fikri öne sürülmüştür.<sup>24</sup>

### GGT ile ilişkili diğer klinik durumlar

Türkiye’de yapılan Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında bel çevresinin GGT aktivitesi için önemli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada GGT değerindeki iki kat artışın metabolik sendromda %74, koroner arter hastalığında %45 artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup> Büyük ölçekli farklı bir çalışmada GGT seviyelerinin tüm sebeplere bağlı mortalite, kanser ilişkili ölümler, kanser ilişkili olmayan ölümler ve vasküler mortalite ile belirgin derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir. Takiplerde 30 yaşından genç hastalarda mortalitenin 3.3 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>26</sup> Yaklaşık 20 yıl takip süreli Framingham Offspring çalışmasında GGT düzeyleri ile metabolik sendrom (insülin direnci sendromu), tüm sebeplere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hastalık gelişim riski değerlendirilmiştir. Çalışmada GGT düzeyleri 4 quartile bölünmüş ve 20 yılın sonunda hastaların %28’inde metabolik sendrom geliştiği gözlenmiştir. Sonuçlar yaş ve cinsiyet faktörleri düzeltildikten sonra değerlendirildiğinde her quartil artışında metabolik sendrom gelişme riskinin %23 oranında arttığı görülmüştür. Yaş, cinsiyet ve C-reaktif protein düzeylerindeki düzeltmeden sonraki her quartildeki artışta metabolik sendrom gelişme riskinin %20 oranında arttığı dikkati çekmiştir. Ayrıca bu çalışmada quartil artışında kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde %15,5, tüm sebeplere bağlı ölümlerde %10,5 artış gözlenmiştir. Yine bu çalışmada 4. quartildeki GGT düzeyinin metabolik sendrom gelişmesi açısından bağımsız bir prediktör olduğu ve 20 yıllık süreç sonunda metabolik sendrom gelişme riskini 1.76 kat arttırdığı bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ayrıca GGT düzeyi ile yaş, cinsiyet, trigliserid düzeyi, kan basıncı seviyesi, BMI,

LDL kolesterol, açlık plazma glikoz seviyesi, sigara, beklenmedik kardiyovasküler olaylarla pozitif korele, fiziksel aktivite, eğitim düzeyi, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif korele bulunmuştur.

Genç yetişkinlerde GGT seviyelerinin diyabet ve hipertansiyon gelişimi için öngördürücülüğünün değerlendirildiği CARDIA çalışmasında bazal serum GGT seviyeleri ile diyabet ve hipertansiyon gelişimi açısından güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 5 yıllık takip sonrası serum GGT seviyesi ile fibrinojen seviyesi arasında; 15 yıllık takip sonrası serum GGT seviyesi ile ürik asit, C-reaktif protein ve F2 isoprostan arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Daha da önemlisi bu ilişkinin alkol alımına bağlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulguların sonucu olarak GGT nin oksidatif ya da diğer hücrel stres durumları için erken bir biyokimyasal belirteç olabileceği öne sürülmüştür.<sup>27</sup> Bu bulguyu destekleyecek başka bir çalışma 2007 yılında Ulus ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada stent restenozu ile serum GGT seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada stent restenozu olan hastalarda GGT seviyelerinin belirgin olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışma sonrası GGT, C-reaktif protein ve alkalın fosfataz düzeylerinin stent restenozunun öngörülmesinde bağımsız biyobelirteçler olabileceği bildirilmiştir.<sup>28</sup>

### Sonuç

Sonuç olarak GGT aktivitesinin oksidatif stres ile olan ilişkisi, yüksek GGT seviyelerinin insülin direnci ile birlikte görülen metabolik sendromlu hastalarda daha fazla gözlenmesi<sup>12</sup> ve metabolik sendrom bileşenleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, trigliserid ve HDL düzeyleri vb.) bu hastalarda ateroskleroz oluşumu ve aterosklerozun ilerlemesinden sorumlu temel etkenler olarak görünmektedir.

### Kaynaklar

1. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol* 2010 Winter;13(1):36-41.
2. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38(4):263-355.
3. Ryu S, Chang Y, Kim DI, Kim WS, Suh BS. Gamma-glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 2007;53:71-7.
4. Paolicchi A, Emdin M, Passino C, et al. Beta-lipoprotein and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;186:80-5.
5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-31.
6. Nilssen O, Førde OH, Brenn T. The Tromsø Study. *Distrib*

- bution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990;132(2):318-26
7. Conigrave KM, Saunders JB, Reznik RB, Whitfield JB. Prediction of alcohol-related harm by laboratory test results. *Clin Chem* 1993;39:2266-70.
  8. Emdin M, Passino C, Michelassi C, et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001;22:1802-7.
  9. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjölin 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 ischaemia. *J Intern Med* 2000;247:449-56.
  10. 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.
  11. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, 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;27:2170-6.
  12. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, 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.
  13. Meisinger C, Doring A, Schneider A, Lowel H. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006;189:297-302.
  14. Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009;136:477-485, e11.
  15. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H; Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-7.
  16. Strasak AM, Kelleher CC, Klenk J, et al. Longitudinal change in serum gamma-glutamyltransferase and cardiovascular disease mortality: a prospective population-based study in 76,113 Austrian adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1857-65.
  17. Wannamethee SG, Lennon L, Shaper AG. The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis* 2008;201(1):168-75.
  18. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005;112:2078-80.
  19. Yang H, Mohamed AS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2012;11:85. doi: 10.1186/1476-511X-11-85. Review.
  20. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 2004;109(11):1440.
  21. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, et al. A. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation--a potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 1999;47(3):151-60.
  22. Lee DH, Ha MH, Kim JH, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003;46(3):359-64.
  23. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.
  24. Ulus T, Yildirim A, Sade LE, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity: new high-risk criteria in acute coronary syndrome patients? *Coron Artery Dis* 2008;19(7):489-95.
  25. Onat A, Hergenç G, Karabulut A, et al. Serum gamma glutamyltransferase as a marker of metabolic syndrome and coronary disease likelihood in nondiabetic middle-aged and elderly adults. *Prev Med*. 2006;43(2):136-139. Epub 2006 May 22.
  26. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O, Marsik C. Gamma glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? *Clin Chem* 2007;53(5):940-6.
  27. Lee DH, Jacobs DR 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. *Clin Chem* 2003;49(8):1358-66.
  28. Ulus T, Yildirim A, Demirtas S, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity: a new marker for stent restenosis? *Atherosclerosis* 2007;195(2):348-353.

## Yazı Kayıt

**Geliş Tarihi:** 16.07.2013

**Kabul Tarih:** 19.08.2013

**Yazışma Adresi:** Fatih Altunkaş, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Eski Rektörlük Binası, Tokat

**e-posta:** faltunkas@yahoo.com