

Gamma-glutamylotranspeptydaza — potencjalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych?

Mateusz Mościński¹, Bartłomiej Bartoszek¹, Bożena Szyguła-Jurkiewicz²

¹Koło STN przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

²III Katedra i Oddział Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

Gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP) jest markerem wykorzystywanym rutynowo w diagnostyce chorób wątroby i dróg żółciowych. W przeszłości aktywność GGTP monitorowano w przebiegu zawału serca. Z czasem wprowadzono bardziej czule i swoiste markery uszkodzenia kardiomiocytów. W związku z tym znaczenie GGTP zmniejszyło się. W ostatnich latach GGTP ponownie znalazło się w kręgu zainteresowań specjalistów zajmujących się chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zaobserwowano, że zwiększona aktywność GGTP może być wskaźnikiem prognostycznym zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Liczne badania sugerują przydatność GGTP jako czynnika rokowniczego zarówno u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą wieńcową, jak i u osób bez rozpoznanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponadto pojawiły się doniesienia o wartości predykcyjnej GGTP w monitorowaniu restenozy w stencie oraz choroby pomostów aortalno-wieńcowych. Przyczyna i potencjalny mechanizm tych korelacji nie zostały w pełni poznane. Potrzebne są dalsze badania w celu bardziej precyzyjnego określenia znaczenia GGTP dla poszczególnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 1: 60–64)

Słowa kluczowe: gamma-glutamylotransferaza, rokowanie, miażdżycy tętnic wieńcowych, niewydolność serca, zawał serca

Gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP) jest enzymem związanym z błonami plazmatycznymi komórek. Jego obecność stwierdza się w komórkach wyściełających przewody, w których zachodzi aktywny transport substancji (np. w nabłonku dróg żółciowych, trzustce, jelitach, wątrobie, nerkach). Gamma-glutamylotranspeptydaza w procesie hydrolizy na przykład glutationu przenosi reszty γ -glutamylowe przez błony na aminokwasy i małe peptydy [1]. Enzym obecny w surowicy jest pochodze-

nia głównie wątrobowego [2]. Gamma-glutamylotranspeptydaza jest markerem wykorzystywanym rutynowo w diagnostyce chorób wątroby i dróg żółciowych. Ponadto jego aktywność wzrasta w ostrym zapaleniu trzustki i pierwotnych nowotworach trzustki [1]. Stanowi szczególnie czuły wskaźnik diagnostyczny w cholestazie, alkoholowej chorobie wątroby oraz nowotworach wątroby [3]. W diagnostyce chorób wątroby poza GGTP zastosowanie mają również enzymy takie jak transaminaza aspa-

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, III Katedra i Oddział Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze, tel.: (32) 373 37 00, e-mail: natanael.med@gmail.com, moscinski.mateusz@gmail.com

raginianowa (AspAT) i alaninowa (AlAT) oraz fosfataza alkaliczna. W schorzeniach wątroby zwiększenie GGTP silnie koreluje ze wzrostem fosfatazy alkalicznej [1]. Jest to informacja istotna klinicznie, ponieważ pozwala na zróżnicowanie wzrostu GGTP w schorzeniach wątroby od innych przyczyn, na przykład sercowo-naczyniowych.

W latach 70. i 80. ubiegłego wieku aktywność GGTP monitorowano w przebiegu zawału serca. Wzrost aktywności enzymu obserwuje się w 6.–7. dobie po zawale. Szczyt osiąga w 2.–3. tygodniu, natomiast stabilizuje się po około 4–6 tygodniach [4]. Zmiany aktywności GGTP wynikają prawdopodobnie z zastoju krwi w krążeniu wrotnym [1]. W przeszłości oznaczanie aktywności GGTP miało szczególne znaczenie u chorych przyjętych do szpitala kilka dni po zamknięciu tętnicy wieńcowej, kiedy aktywność enzymów świadczących o martwicy mięśnia sercowego (np. kinazy kreatyninowej) wróciła już do normy [5]. Z czasem zaczęto stosować bardziej czułe i swoiste markery uszkodzenia kardiomiocytów, takie jak na przykład troponiny sercowe czy mioglobinę. Jednocześnie wprowadzone do rutynowej diagnostyki klinicznej zaawansowane techniki echokardiograficzne pozwoliły na rozpoznawanie zawału serca w okresie, kiedy aktywność troponin i kinazy kreatyninowej uległa normalizacji. W związku z tym zmniejszyło się znaczenie GGTP w powyższych sytuacjach.

W ostatnich latach GGTP ponownie znalazło się w kręgu zainteresowań specjalistów zajmujących się chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zaobserwowano, że jego zwiększona aktywność może być wskaźnikiem prognostycznym zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [6]. Przyczyna i potencjalny mechanizm takiej korelacji jest nadal przedmiotem badań. Nie ustalono, czy GGTP ma bezpośredni niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, czy też jego aktywność wzrasta wtórnie. Pojawia się kilka hipotez.

Jedną z nich zakłada aterosenne działanie GGTP [2]. Podstawą do sformułowania tej hipotezy było wykazanie aktywności tego enzymu w blaszce miażdżycowej przez Paolicchi i wsp. [7]. Gamma-glutamylotranspeptydaza bierze udział w pozakomórkowej hydrolizie glutationu, w której uwalniany jest dipeptyd cysteinowo-glicynowy. Fizjologicznie proces ten ma duże znaczenie w regulacji wewnątrzkomórkowej aktywności glutationu, który jest jednym z głównych antyoksydantów w organizmie człowieka [8]. Jednak w badaniach wykazano, że grupa tiolowa dipeptydu cysteinowo-glicynowego może redukować stopień utlenienia żelaza Fe(III) do Fe(II). Wywołuje to łańcuch reak-

cji redoks, których następstwem jest powstanie reaktywnych form tlenu [7, 9]. Zwiększenie ilości i aktywności wolnych rodników tlenowych przyspiesza rozwój procesu miażdżycowego w obrębie blaszki miażdżycowej poprzez zwiększone utlenianie cząsteczek lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*). Może to prowadzić do destabilizacji blaszki miażdżycowej, a w konsekwencji do zwiększenia ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, udaru lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca. Gamma-glutamylotranspeptydaza w surowicy przenoszona jest głównie z lipoproteinami i albuminami. Na szczególną uwagę zasługuje frakcja związana z LDL, ponieważ prawdopodobnie dzięki takiemu połączeniu enzym jest transportowany do blaszki miażdżycowej [10]. Emdin i wsp. [10] wykazali, że zwiększenie całkowitej aktywności GGTP w surowicy koreluje ze wzrostem frakcji związanej z lipoproteinami. Wobec tego zasugerowano, że wzrost aktywności GGTP w osoczu wiąże się ze zwiększonym przenikaniem do blaszki i w rezultacie nasileniem aterosclerozy [11].

Inna hipoteza łącząca wzrost aktywności GGTP z ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego zakłada, że zwiększona aktywność enzymu jest wyrazem obecności zespołu metabolicznego [12, 13]. Zespół metaboliczny jest udowodnionym czynnikiem ryzyka sprzyjającym schorzeniom serca i naczyń [14]. Podwyższoną aktywność GGTP wykazano między innymi w stłuszczeniu wątroby, cukrzycy typu 2 i otyłości. Uważa się, że jest to następstwo niezapalnego uszkodzenia komórek stłuszczonej wątroby, stresu oksydacyjnego wskutek nagromadzenia się tłuszczu w wątrobie bądź też „tłącego się” zapalenia w obrębie hepatocytów stłuszczonej wątroby [12, 15].

Liczne badania sugerują przydatność GGTP jako czynnika rokowniczego zarówno u pacjentów z niewydolnością serca [16] i chorobą wieńcową [17, 18], jak i u osób bez rozpoznanych chorób układu sercowo-naczyniowego [18, 19]. Meisinger i wsp. badali aktywność GGTP u mężczyzn z populacji ogólnej bez historii choroby wieńcowej. W ciągu 18-letniej obserwacji u około 8% badanych wystąpił ostry zespół wieńcowy. U tych pacjentów wyjściowa aktywność GGTP była wyższa niż u pozostałych uczestników badania. Po analizie statystycznej Meisinger i wsp. wyróżnili następujące przedziały aktywności GGTP i odpowiadające im ryzyko względne wystąpienia zawału serca [19]:

- < 13 j.m./l — ryzyko względne 1,0;
- 13–20 j.m./l — ryzyko względne 1,84;
- 21–35 j.m./l — ryzyko względne 2,02;
- > 35 j.m./l — ryzyko względne 3,08.

Emdin i wsp. oceniali wartość prognostyczną GGTP u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. W badaniu wykazano znamiennej wartość rokowniczą tylko u osób po przebytych wcześniej zawałach serca. Po analizie statystycznej i uwzględnieniu innych czynników ryzyka określono wartość odcięcia na 40 j.m./l. W okresie 6-letniej obserwacji u pacjentów po przebytych zawałach serca śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła 25,2% dla wartości GGTP > 40 j.m./l i 13,9% dla wartości < 40 j.m./l. Natomiast ryzyko zgonu lub wystąpienia zawału niezakończony zgonem wyniosło odpowiednio 32,7% i 20,4% dla odpowiadających aktywności GGTP [17].

Ulus i wsp. zbadali zależność między wystąpieniem restenozy w stencie a aktywnością GGTP. Analizowano aktywność GGTP u pacjentów bez chorób systemowych oraz schorzeń wątroby i dróg żółciowych, którym implantowano stent do tętnic wieńcowych. Po pewnym czasie wykonano u tych pacjentów kontrolną koronarografię. Do badania włączono 120 osób (60 z restenozą i 60 bez restenozy). Wśród pacjentów z aktywnością GGTP > 40 j.m./l restenozę stwierdzono w 38% przypadków, a wśród osób z aktywnością GGTP < 40 j.m./l w 5% przypadków. Ponadto mediana aktywności GGTP w grupie badanych z restenozą w stencie wynosiła 34 j.m./l, podczas gdy u pacjentów bez restenozy 21 j.m./l. Wobec tego autorzy badania uznali aktywność GGTP za niezależny wskaźnik restenozy w stencie [20].

W badaniu przeprowadzonym przez Demir kana i wsp. oceniono związek między aktywnością GGTP a chorobą pomostu aortalno-wieńcowego z żyły odpiszczelowej (SVG, *saphenous venous graft*) przynajmniej rok po operacji (CABG, *coronary artery bypass graft*). Do badania włączono 125 pacjentów bez chorób układowych oraz schorzeń wątroby i dróg żółciowych, którym wszczepiono co najmniej jeden pomost. Stan graftu oceniano na podstawie koronarografii. Okluzję rozpoznawano w przypadku zwężenia światła > 70% lub przy przepływie < TIMI 3 (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) za miejscem wszczepienia pomostu. U 72 analizowanych chorych stwierdzono okluzję, a u 53 drożność pomostu. Aktywność GGTP badana przed koronarografią była istotnie wyższa w grupie pierwszej (średnio 32 j.m./l) niż w drugiej (średnio 24 j.m./l). Wyniki sugerują, że wzrost aktywności GGTP wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zamknięcia pomostu aortalno-wieńcowego [21].

Skalę występowania i znaczenie podwyższonej aktywności GGTP u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca zbadali Poelzl i wsp. W badaniu

wykazano podwyższoną aktywność GGTP u 42,9% mężczyzn i u 50,2% kobiet. Za podwyższone wartości badacze uznali > 65 j.m./l u mężczyzn i > 38 j.m./l u kobiet. Zauważono, że aktywność GGTP była wyższa u osób spożywających alkohol niż u pozostałych pacjentów, u których była z kolei wyższa niż w zdrowej populacji. Wykazano również, że aktywność GGTP koreluje z ciężkością niewydolności serca ocenianej w skali według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) oraz na podstawie stężenia N-końcowego fragmentu prohormonu peptydu natriuretycznego typu B (*NT-proBNP*, *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*). Jednocześnie nie zaobserwowano istotnej różnicy w występowaniu podwyższonej aktywności GGTP w zależności od wieku, etiologii niewydolności serca, występowania cukrzycy czy też stopnia uszkodzenia czynności skurczowej lewej komory. Ponadto wykazano, że podwyższona aktywność GGTP jest niezależnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia zgonu lub konieczności przeszczepu serca [16].

Największą grupę badaną, pochodzącą z *Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program*, przeanalizowali Ruttman i wsp. Analiza objęła 163 944 wybrane losowo osoby, które następnie obserwowano przez okres 17 lat. Stwierdzono, że niezależnie od płci podwyższona aktywność GGTP wiązała się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowo wykazano wzrastającą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wraz ze zwiększającą się aktywnością GGTP. Autorzy wyróżnili następujące przedziały aktywności enzymu, nadając im kolejne przedziały ryzyka (w nawiasach podano śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w procentach).

Dla mężczyzn:

- < 14 j.m./l — normalne niskie (1,3 %);
- 14–27 j.m./l — normalne wysokie (2,3%);
- 28–41 j.m./l — umiarkowanie podwyższone (2,9%);
- 42–55 j.m./l — podwyższone (2,8%);
- > 56 j.m./l — znacznie podwyższone (3,6%).

Dla kobiet:

- < 9 j.m./l — normalne niskie (0,6);
- 9–17 j.m./l — normalne wysokie (1,8);
- 18–26 j.m./l — umiarkowanie podwyższone (3,5);
- 27–35 j.m./l — podwyższone (4,3);
- ≥ 36 j.m./l — znacznie podwyższone (4,3).

Badacze wykazali istotny związek GGTP z uznanymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takimi jak stężenie triglicerydów, cholesterolu oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Uwzględnienie tych danych

w analizie statystycznej pozwoliło potwierdzić znaczenie GGTP jako niezależnego czynnika prognostycznego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowo badanie wykazało silniejszą zależność między aktywnością GGTP a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób poniżej 60. rż. niezależnie od płci [6].

Aktywność GGTP w organizmie człowieka zależy od wielu czynników. Należy wziąć je pod uwagę przy prognozowaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na podstawie GGTP. Jednym z głównych czynników zwiększających aktywność GGTP w surowicy jest spożywanie alkoholu [1, 3]. Istotnym problemem jest precyzyjne określenie wpływu spożycia alkoholu na wartość rokowniczą GGTP. Nilssen i wsp. udowodnili złożoność oddziaływania alkoholu na miano GGTP. Znaczenie mają nie tylko ilość i częstotliwość, ale także rodzaj alkoholu. Ponadto działanie zależy od płci [22]. Wykazano, że większy wpływ na podwyższenie aktywności GGTP ma sporadyczne spożywanie dużych ilości alkoholu niż częste spożywanie małych ilości [17]. Z kolei niewielkie ilości alkoholu spożywane regularnie działają protekcyjnie na serce i naczynia [23]. Gamma-glutamylotranspeptydaza może więc nie być adekwatnym czynnikiem rokowniczym u osób spożywających jednorazowo duże ilości alkoholu. W ocenie spożycia alkoholu przydatne są inne enzymy wątrobowe. Na szczególną uwagę zasługuje stosunek GGTP do AspAT, który przy wartości > 6 sugeruje duże spożycie alkoholu [3]. Zaprzestanie spożywania alkoholu wiąże się z normalizacją aktywności GGTP w ciągu 2–5 tygodni [1].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na aktywność GGTP są leki. Niektóre z nich (np. barbiturany, fenytoina, antykoagulanty) zwiększają, natomiast inne (np. statyny, fibraty, leki antykoncepcyjne) zmniejszają aktywność enzymu [1]. Szczególny problem w prognozowaniu na podstawie GGTP mogą stwarzać statyny i leki antykoncepcyjne. Powszechne stosowanie tych leków może powodować nieprawidłową interpretację wyników u wielu pacjentów.

Oznaczanie aktywności GGTP ma duży potencjał predykcyjny. W wielu badaniach wskazano przydatność tego enzymu w ocenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Warto zwrócić uwagę na to, że GGTP wykorzystuje się głównie w diagnostyce chorób wątroby i dróg żółciowych. Obowiązujące zakresy norm aktywności enzymu są ukierunkowane na rozpoznawanie tych schorzeń. Wobec tego należałoby określić wartości odcięcia i potencjalne zakresy norm, które można by stosować w progno-

zowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto rola GGTP w patogenezie chorób serca i naczyń nie została w pełni poznana. Potrzebne są dalsze randomizowane badania dotyczące dużych grup pacjentów w celu bardziej precyzyjnego określenia znaczenia GGTP dla poszczególnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo

1. Kieć-Dębińska A., Naskalski J.W. Enzymy w diagnostyce laboratoryjnej. W: Kieć-Dębińska A., Naskalski J.W. red. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Urban & Partner, Wrocław 1998: 189–190.
2. Emdin M., Pompella A., Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005; 112: 2078–2080.
3. Juszczak J. Badania laboratoryjne. W: Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 782.
4. Giec L. Zawał serca. W: Kokot F. red. Choroby wewnętrzne. Podręcznik dla studentów. PZWL, Warszawa 1991: 75.
5. Szczeklik A., Szewczuk A., Nowosad H., Kołaczowska B. Serum peptidases in myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1972; 34: 232–237.
6. Ruttman E., Brant L.J., 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: 2130–2137.
7. Paolicchi A., Emdin M., Ghilozzi E. i wsp. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 2004; 109: 1440.
8. Whitfield J.B. Gamma glutamyl transferase. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2001; 38: 263–355.
9. Paolicchi A., Minotti G., Tonarelli P. i wsp. Gamma-glutamyl transpeptidase dependent iron reduction and low density lipoprotein oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. *J. Invest. Med.* 1999; 47: 151–160.
10. Emdin M., Passino C., Pompella A., Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2145–2146.
11. Paolicchi A., Emdin M., Passino C. i wsp. Beta-lipoprotein- and LDL-associated serum g-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 186: 80–85.
12. Grundy S.M. Gamma-Glutamyl Transferase: Another Biomarker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* 2007; 27: 4–7.
13. Ninomiya J.K., L'Italien G., Criqui M.H., Whyte J.L., Gamst A., Chen R.S. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42–46.
14. Cabré J.J., Martín F., Costa B. i wsp. Metabolic Syndrome as a Cardiovascular Disease Risk Factor: Patients Evaluated in Primary Care. *BMC Public Health* 2008; 8: 251.

15. Ortega E., Koska J., Salbe A.D., Tataranni P.A., Bunt J.C. Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1419–1422.
16. Poelzl G., Eberl C., Achraimer H. i wsp. Prevalence and Prognostic Significance of Elevated γ -Glutamyltransferase in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure* 2009; 2: 294–302.
17. Emdin M., Passino C., Michelassi C. i wsp. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *European Heart Journal* 2001; 22: 1802–1807.
18. Lee D.-H., Silventoinen K., Hu G. i wsp. 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.
19. Meisinger C., Döring A., Schneider A., Löwel H. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006; 189: 297–302.
20. Ulus T., Yildirim A., Demirtas S. i wsp. Serum gamma-glutamyl transferase activity: a new marker for stent restenosis? *Atherosclerosis* 2007; 195: 348–353.
21. Demirkan B., Güray Y., Güray Ü., Turak O., Hajro E., Korkmaz S. The relationship between saphenous coronary bypass graft occlusion and serum gamma-glutamyltransferase activity. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars* 2010; 38: 321–326.
22. Nilssen O., Forde O.H., Brenn T. The Tromso Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 132: 318–326.
23. Hill D.A. In vino veritas: alcohol and heart disease. *Am. J. Med. Sci.* 2005; 329: 124–135.