

Türk Erişkinlerinde Kalp-damar Risk Faktörü Olarak Gama Glutamiltransferaz: Metabolik Sendrom ve Öğelerinin Güçlü Bir Belirteci, Koroner Hastalık Riski İçin Bir Gösterge

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. İbrahim SARI, Prof. Dr. Gülay HERGENÇ, Dr. Serdar TÜRKMEN,
Dr. Bülent UZUNLAR, Uz. Dr. Hüseyin UYAREL, Uz. Dr. Mehmet YAZICI,
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ, Dr. Günay CAN, Prof. Dr. Vedat SANSOY

Türk Kardiyoloji Derneği, S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Gaziantep Ü. Tıp Fakültesi,
İ. Baysal Ü. Düzce Tıp Fakültesi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Özet

TEKHARF Çalışmasının temelinde Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde oturan eski ve yeni kohortundan 868 kişide, başka muayene ve tahliller bağlamında, serum gama glutamiltransferaz (GGT) belirlendi. Amaç, halkımızda GGT'nin kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom (MS) ve koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisini incelemektir. MS tanısı ATP-III kriterlerine, KKH tanısı anamnezde angina varlığı ve 12-derivasyonlu istirahat EKG'nin Minnesota kodlamasına dayanılarak kondu. Örneklem %37'sinde MS, %10.5'unda KKH mevcuttu. Serumda GGT Elecsys metoduyla ölçüldü; değerler normal dağılım sergilemediğinden analizler log-transformasyon suretiyle bildirildi.

Yaş ortalaması 52,7±11 olan 421 erkek ve 447 kadında geometrik ortalama değer sırasıyla 28,7±1,8 U/L ve 20,8±1,8 U/L bulundu ($p<0.001$). Konsantrasyonlar yaşla anlamlı olarak yükseliyorsa da, aradaki korelasyon zayıftı ($r=0.11$). En güçlü korelasyonlar kanda ürik asit, açlık trigliserid ve insülin düzeyleri, kompleman C3, bel çevresi ve metabolik sendrom tanısı ile ortaya çıktı ($r=0.3$ ila 0.4 arasında seyretti). Ayrıca, BKİ, total kolesterol ve sedanter hayat ile GGT arasında her iki cinsiyette, sistolik KB ve bozulmuş açlık glukozu durumu ile yalnız kadınlarda anlamlı bağıntı ($r=0.16$ ila 0.25) bulundu. Multipl lineer regresyona dahil edilen 13 değişken arasında, serum GGT aktivitesinin bağımsız belirleyicileri olarak, başta alkol kullanımı ve bel çevresi olmak üzere, beden kitle indeksi, ürik asit, açlık insülin ve kompleman C3 düzeyleri bulundu.

Serum GGT düzeyinin ikiye katlanmasının MS olasılığının - yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak - %36 yükselmesine karşılık geldiği, lojistik regresyon analiziyle anlaşıldı ($p<0.001$). KKH olasılığı için GGT'nin optimal sınır değerleri araştırılarak, erkek ve kadında sırasıyla 50 U/L ve 35 U/L seçildi. Sınırın altındaki bireylere kıyasla, üstündeki katılımcılarda KKH olasılığının odds oranı - alkol kullanımı, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak - 2,17 (%95CI 1,23; 3,82) bulundu; bu bulguya göre, serum GGT aktivitesinin ikiye katlanması KKH olasılığının %58 arttığını yansıtıyordu.

Yetişkinlerimizde serum GGT aktivitesinin topluma-dayalı olarak ilk kez incelendiği bu çalışmada, enzimin metabolik sendrom ve unsurlarıyla çok yakın ilişki içinde olduğu doğrulandı. GGT'nin koroner kalp hastalığı olasılığının belirteci olarak da değer taşıdığı, aktivitede ılımlı yükselmelerin, olasılığın anlamlı biçimde yükseldiğini yansıttığı sonucuna varıldı. Bu konuda pratikte kullanılabilir sınır değerleri önerildi. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 1-9)

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, gama glutamiltransferaz, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom, risk belirlemesi, Türk yetişkinleri

Summary

Value of Serum Gamma Glutamyltransferase as a Cardiovascular Risk Factor in Turkish Adults: A Good Marker of Metabolic Syndrome and its Components and of Coronary Disease Likelihood

Purpose of the study was to investigate the value of serum gamma glutamyltransferase (GGT) activity as a cardiovascular risk factor in a population sample of 868 men and women among the cohort of the Turkish Adult Risk Factor Study, surveyed in 2003. Metabolic syndrome (MS) was diagnosed based on criteria of the ATP-III, and coronary heart disease (CHD) on

the presence of angina and Minnesota coding of the resting ECGs. MS was observed in 37%. CHD in 10.5% of the study sample. GGT activity was measured by the Elecsys method, and values were log-transformed due to the skewed distribution.

In 421 men and 447 women (mean age 52.7±11 years), geometric means of GGT were 28.7±1.8 U/L and 20.8±1.8 U/L, respectively ($p<0.001$). Concentrations rose mildly with age ($r=0.11$). Strongest correlations existed with serum uric acid, fasting triglycerides and insulin, complement C3, waist circumference and with the diagnosis of metabolic syndrome ($r=0.3$ to 0.4). Moreover, significant correlations were found between GGT and BMI, total cholesterol and physical inactivity in both genders, and systolic pressure and impaired fasting glucose ($r=0.16$ to 0.25) in women alone. Alcohol intake and waist circumference, followed by body mass index, levels of uric acid, fasting insulin and complement C3 were the significant independent determinants of serum GGT activity among 13 variables included in a multiple linear regression analysis.

A 2-fold increase in serum GGT levels was associated by logistic regression analysis with a rise of 36% in MS likelihood - independent of age and sex ($p<0.001$). Optimal cutoff points of GGT for CHD likelihood were selected as 50 U/L and 35 U/L in men and women, respectively. As opposed to individuals below the cutoff, those above the cutoff exhibited an odds ratio for CHD likelihood of 2.17 (95%CI 1.23; 3.82) - independent of age, sex and alcohol usage - indicating that, a 2-fold elevation in serum GGT activity corresponded to a 58% excess in CHD likelihood.

This population-based study among Turkish adults confirmed that serum GGT activity is closely linked to the metabolic syndrome and its components. GGT proved to be a good marker of CHD likelihood, and moderate elevations of its activity significantly reflected a rise in this likelihood. Cutoff values suitable for use in clinical practice were proposed. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 1-9)

Key words: Epidemiology, gamma glutamyltransferase, coronary heart disease, metabolic syndrome, risk assessment, Turkish adults

Gama glutamiltransferaz (GGT) çoğu hücrenin dış yüzeyinde yer alıp, hücre-içi antioksidan koruyucu mekanizmaların önemli bir ögesi olan glutatyon alımına aracılık eder. GGT düzeyinde yükselme hernekadar alkol kullanımı veya karaciğer hastalığına bir işaret sayılırsa da, daha küçük boyutta artışlar oksidatif stresin sonucu olabilir hücre stresi yaratan çeşitli durumlarca serbest kalmaktan ileri gelebilir. Nitekim, GGT aktivitesinin, alkol kullanımı ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak, morbidite ve mortaliteyi öngördürdüğü saptanmıştır ^(1,2). Ayrıca, birçok kalp-damar hastalığı risk faktörü ya da metabolik sendrom (MS) ögesi ile birlikte serumda GGT düzeyinde artışa rastlandığı bildirilmiştir ^(3,4). Gerek yeni diyabet ^(5,6), gerekse yeni hipertansiyon vakalarının gelişiminde ^(6,7) serum GGT düzeylerinin öngördürücü rol oynadığı tesbit edilmiştir. Anjiyografik olarak belgelenmiş ⁽⁸⁾ veya kesinlik kazanmamış koroner hastalarında ⁽⁹⁾ serum GGT aktivitesinin prognoz için de değeri saptanmıştır. Aterom plağının seyriyle ilgili oksidatif olaylara, GGT aktivitesinin katıldığına ilişkin biyokimyasal kanıtlar elde edilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Bir yandan ülkemizde GGT seviyelerine dair topluma-dayalı bir araştırma henüz yayınlanmıştır

olmadığından, öte yandan TEKHARF çalışmasının ilk kez gösterdiği ^(11,12) gibi, halkımızda MS'nun yaygın olması yüzünden, 2003 tarama takibinde ilk kez ölçülmeğe başlanan GGT düzeylerine ilişkin inceleme burada ele alınmaktadır. Çalışmanın amacı, a) erişkinlerimizde cinsiyet ve yaşa özgü GGT düzeylerini belirlemeyi, b) GGT'nin diğer risk değişkenleriyle korelasyonunu ve belirleyicilerini, c) MS ile ilişkisini ve d) koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisini ve bu konuda GGT sınır değerlerini araştırmaktı.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Taranan yerleşim birimleri ve izlenen kişiler

TEKHARF Çalışmasının 2003 Ağustos'undaki takibinde Marmara ve İç Anadolu bölgeleri yeniden izlenmişti. Ancak bir önceki yıl taranan Dökmektepe köyü (Tokat) ile İstanbul'un Vefa-Kocamustafapaşa, Kurtuluş, Beşiktaş ve Levent semtleri yerine, Kaynaşlı ve Kütahya ile geçen yıl taranmış olan Güre (Uşak), Konak (İzmir) ve Zonguldak yerleşim birimleri dahil edilmişti. Taramada muayene edilen kohort sayısı toplam 1228 kişiden ibaretti. Bunlardan (%98'i 38 ile 74 arasında bulunan) 868 kişide serum GGT aktivitesi ölçüldü. Çalışma grubunu 421 erkek ile 447 kadın oluşturyordu.

Ölçümler ve tanımlar

Kan katılımcıların %70'inde 10 saat açlık sonrası sabah alındı. Serum santrifüjle ayrıldıktan sonra buz kalıpları içinde süratle İstanbul'a kargoyla nakledildi. Trigliserid tayini yalnız postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-K Friedewald yöntemi (13) ile hesapla bulundu. Serum GGT aktivitesi Termo Trace (Avustralya) firmasının kinetik yöntemi ve Hitachi otoanalizörüyle belirlendi. Normal sınırlar olarak erkek ve kadınlarda ≤ 50 U/L ve 30 U/L bildirilmiştir. Kontrol olarak PreciNorm ve PreciPath çözeltileri kullanılmış. Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), kompleman C3, apo AI, apo B, Apo AII, Lp(a) nefelometre Dade Behring BN Pro Spec (Behring Diagnostics) ile nefelometrik olarak ölçüldü. İnsülin ve testosteron kemilüminesan immunoassay cihazı ile (Roche Elecsys 1010) ölçüldü. Serumda total kolesterol, trigliseridler, şeker HDL-K (HDL-K plus 2. jenerasyon direkt kantitatif ölçüm-çöktürmesiz) Roche kitleri ile, ürik asit modifiye Trinder metodu ile enzimatik olarak Infinity firmasının kiti ile Hitachi 902 otoanalizöründe çalışıldı.

Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan en az 3 dakika ara ile Erka sfigmomanometresi ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m^2) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile değerlendirildi.

KKH tanısı anamnez, kardiyovasküler muayene ve dinlenme sırasında yapılan 12-derivasyonlu EKG kaydının Minnesota kodlamasına (14) dayanarak kondu ve daha önce ayrıntılı biçimde açıklanmıştı (15). Çalışma örnekleminde şüpheli KKH tanısı 24 kişiye (hastaların %26'sına) konmuştu.

Metabolik sendrom NCEP ATPIII kriterlerine (16) uyularak belirlendi. Diyabet ve bozulmuş açlık glukozu tanımları Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine (17) uyularak yapıldı.

İstatistik değerlendirme

Veriler ortalama \pm standart sapma (SD), sıklıklar yüzde olarak ifade edildi. GGT, insülin ve C-reaktif protein (CRP) değerleri normal dağılım sergilemediğinden log-transformasyon uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyon, sürekli değişkenler için Pearson, çoğunlukla Spearman'ın rho korelasyonu ile de-

ğerlendirildi ve 2-üçlü anlamlılık testi uygulandı. GGT'nin bağımsız belirleyicileri multipl lineer regresyon analiziyle sağlandı. MS ve KKH olasılığının yaştan bağımsız ilişkisini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistikler Windows için SPSS-10 programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Örneklemin klinik nitelikleri, bazı parametrelerde erkek ve kadınlar için ayrı ayrı olmak üzere, Tablo 1'de sunulmaktadır.

Ortalama değerler ve yaş gruplarına dağılımı

Serumda gama GT değerleri 3 ila 295 U/L arasında değişiyordu. Geometrik ortalama değer erkeklerde 28.7 ± 1.81 U/L, kadınlarda $20,8 \pm 1.83$ U/L idi ($p < 0.001$). Cinsiyete özgü gama GT ortalama değerlerinin yaş gruplarına dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. Gama GT değerleri yaşla anlamlı biçimde yükseliyordu ($p = 0.001$), aralarındaki korelasyon oldukça zayıftı ($r_s = 0.111$). Ortanca değer erkek ve kadınlarda sırasıyla 27 ve 19 U/L, dörttebir dilim sınırları 19-40 U/L ve 13-28 U/L arasına düşüyordu.

Risk parametreleri ile korelasyonu

Ünivariye analizde birçok risk değişkeni ile GGT arasındaki bağıntı ve anlamlılığı Tablo 3'te erkek ve kadın için ayrı ayrı olarak toplu halde görülmektedir. En güçlü korelasyonlar kanda ürik asid, açlık trigliserid ve insülin düzeyleri, kompleman C3, bel çevresi ve metabolik sendrom tanısı ile ortaya çıktı. Korelasyon katsayıları 0.3 ila 0.4 arasında seyretmekte ve bu yüksek bağıntı gücü - erkeklerde metabolik sendrom istisnasıyla - her iki cinsiyet için geçerliliğini korumaktaydı. Ayrıca, BKİ ve total kolesterol ile GGT arasında her iki cinsiyette, sistolik KB, sedanter hayat ve bozulmuş açlık glukozu durumu ile yalnız kadınlarda ileri derece anlamlı (ve r 0.16 ila 0.25 dolayında) kore-

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun (n=868) temel nitelikleri

	n	Ort.		n	Ort.	
Yaş (yıl)		51.9	Ürik asid (mg/dl)	870	5.57	
Beden kitle indeksi (kg/m ²)		29.4	Gamma GT (U/L)	867	30.12	
Bel çevresi (cm)	E	95.6	Apolipoprotein A1 (mg/dl)	E	105	135
	K	93.3		K	96	151
Sistolik kan basıncı (mmHg)		128.8	Apolipoprotein B (mg/dl)	221	108.2	
Diastolik kan basıncı (mmHg)		80.5	Kompleman C3 (g/L)	679	1.305	
Total kolesterol (mg/dl)		195	Fibrinojen (g/L)	277	3.39	
HDL-kolesterol (mg/dl)	E	38.7	Fizik aktivite derecesi		2.3	
	K	47.4	Sigara içen %	E/K	45.9 / 14.9	
LDL-kolesterol (mg/dl)	622	121	Sigara terk %	E/K	24.3 / 2.9	
Trigliseridler (mg/dl)	622	161	Alkol kullanımı %	E/K	36.9 / 3.1	
Glukoz (mg/dl)		101.6	Risk skoru (puan)		17.35	
İnsülin (mIU/L)	214	9.44	Metabolik sendrom %	334	37.2	

Bu tablodaki ortalama değerlerin tümü (logaritmik değil) nümeriktir.

Tablo 2. Erkek ve kadınlarda yaş gruplarına göre gama glutamil transferaz (sayısal ortalama \pm SD) değerleri (mg/dl)

	Erkek			Kadın		
Yaş grupları	421	34.9	1.4	447	26.1	1.3
34-39 yaş	27	37.3	7.2	35	20.6	2.0
40-49	171	36.3	2.1	173	21.2	1.4
50-59	118	34.9	2.1	126	29.0	2.8
60-69	86	34.7	3.5	101	32.3	3.5
>70 yaş	19	19.6	2.8	12	28.4	5.0

lasyonlar kaydedilmiştir. GGT ile HDL-kolesterol arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamış, sadece erkeklerde bir zayıf eğilim emaresine rastlanmıştır.

Mülvarye analizde belirteçleri

Tablo 4'te açıklanan mülvarye lineer regresyon analizine katılan 13 risk değişkeninden, GGT için anlamlı bağımsız belirleyiciler olarak, başta alkol kullanımı ve bel çevresi, sonra da beden kitle indeksi, ürik asid, açlık insülin ve kompleman C3 düzeyleri bulundu. Erkek ve kadın

ayrı ayrı ele alındığında, anlamlı görünmeyen BKİ, örneklem sayısı çoğalınca, anlamlı çıkmıştır.

Metabolik sendrom için GGT'nin odds oranı

Cinsiyet ve yaşın etkilediği bilinen metabolik sendrom ile GGT arasındaki ilişki lojistik regresyonda incelendiğinde (Tablo 5), modele dahil 868 kişiden 322 kişide (%37) MS varlığında, log GGT'nin MS için OR 4.72 gibi yüksek çıktı. Bu, GGT düzeyinin ikiye katlanmasının MS olasılığının - yaş ve cinsiyetten bağımsız

Tablo 3. Erkek ve kadın örnekleminde log GGT ile 17 risk parametresi arasında korelasyon katsayısı (r) ve anlamlılık (p)

	Erkek (421)		Kadın (447)	
	r	p	r	p
sigara içim durumu*	-0.045	AD	-0.089	0.061
kompleman C3c* n= 320/381	0.315	0.000	0.414	0.000
yaş*		AD	0.286	0.000
bel çevresi (cm)	0.342	0.000	0.328	0.000
aile geliri*	0.099	0.044	-0.189	0.000
total kolesterol (mg/dl)	0.199	0.000	0.160	0.001
beden kitle indeksi (kg/m ²)	0.278	0.000	0.187	0.000
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.065	AD		AD
apo A-I* n= 170/158	0.22	0.004		AD
diyabet veya GI*	0.072	0.141	0.176	0.000
log insülin* n=269/333	0.291	0.000	0.238	0.000
trigliserid* (mg/dl) n=620	0.292	0.000	0.304	0.000
metabolik sendrom*	0.131	0.007	0.305	0.000
sistolik kan basıncı (mmHg)	0.056	AD	0.162	0.001
risk puanı*		AD	0.329	0.000
ürük asid*	0.41	0.000	0.253	0.000
fizik aktivite derecesi*	-0.091	0.064	-0.159	0.001

*Spearman korelasyonu

olarak - %36 yükselmesine karşılık gelmektedir.

Gama GT ve koroner hastalık riski

Kanda GGT ölçümü yapılan bireylerden, kesin veya şüpheli KKH tanısı konmamış 777'sinde geometrik ortalama GGT değeri 23.7±1.85 U/L idi. Oysa KKH bulunan 91 kişide (%10.5) bu ortalama değer 30.4±1.83 olup %28 oranında yüksekti (p<0.001). GGT aktivitesi <14 U/L bulunan 263 kişide KKH %2.45 oranında iken, ≥39 U/L olan 170 kişide hastalık %14.7 oranında, yani tam 6 kez sıktı.

KKH olasılığı için en uygun sınır değer araştırılıp erkekte 50 U/L, kadında 35 U/L'lik değer seçildi. 74 erkek ile 69 kadın (toplam örneklemin 1/6'i) bu sınırın üstünde düzeylere sahipti. Ortalama GGT konsantrasyonu sınırın altındaki fertlerde 21.9 U/L iken, üstündekilerde 73.4 U/L bulunduğu göre, 3.35 kat yüksekti. Alı-

nan sınır değerleri KKH olasılığı için - alkol kullanımı, yaş ve cinsiyetten bağımsız biçimde - anlamlı bulundu ve odds oranı tüm erişkinlerde 2.17 olarak kaydedildi (Tablo 6). GGT düzeyinde 3.35 katlık farkın 2.17 OR'na karşılık gelmesi, GGT değerinin 2'ye katlanmasının KKH riskinin %58 yükselmesine eşlik ettiğine tekabül etmektedir.

TARTIŞMA

Serum GGT aktivitesi üzerine ülkemizdeki bu ilk epidemiyolojik çalışmada, halkımızda ilgili düzeyler belirlenmiş, bunların MS ve unsurlarıyla çok yakın ilişki içinde bulunduğu gözlemlendiği gibi, KKH olasılığını işaret etmede de yararlı olabileceğine dair bulgular saptanmıştır.

Yetişkinlerimizdeki GGT düzeyleri

Toplumumuzda GGT seviyelerini uluslararası perspektifte değerlendirmek gerekirse, Güney

Tablo 4. Serumda (log transformasyonlu) gama GT'nin çokdeğişkenli lineer regresyonda belirleyicileri

	Erişkin (n=421)			Erkek (n=171)			Kadın (n=250)		
	beta katsayısı	SE	p	beta katsayısı	SE	p	beta katsayısı	SE	p
Alkol içimi sıklığı (0-3)	0.06	0.013	0.000	0.083	0.02	0.000	0.04	0.018	0.027
Bel çevresi (cm)	0.0063	0.002	0.000			AD	0.0039	0.002	0.081
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	0.009	0.004	0.019			AD			AD
Ürik asid (mg/dl)	0.026	0.009	0.004	0.026	0.014	0.068			AD
Log açlık insülini	0.114	0.049	0.022	0.135	0.07	0.056			AD
Kompleman C3 (mg/dl)	0.091	0.06	0.132			AD	0.209	0.079	0.009

Modelde ayrıca sistolik KB, glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, apo B ve fizik aktivite derecesi giriyordu "Modelin bütünü anlamlı olup (F = ; p<0,001) GGT varyansının %22'sini (erkeklerde %31, kadında %16'sını açıklıyordu"

Kore'dekine kıyasla net bir şekilde daha yüksek olduğu ifade edilebilir; çünkü çelik imalatında çalışan 4088 erkek işçiden %31'inde GGT düzeylerinin ≤ 9 U/L'nin altında bulunduğu bildirilmişken (18), erkeklerimizin %31'inde düzeyler ≤ 21 U/L olarak kaydedildi. Buna karşılık Japonya kaynaklı bir çalışmada (4) GGT dörttebir dilimleri kohortumuz erkekleriyle kıyaslandığında, ilgili düzeylerimiz Japon erkeklerinkine göre sadece %3 oranında daha yüksek görülmüştür. Toplam mortalite ile GGT seviyesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada (8), orta yaşlı 8043 Alman inşaat işçisinde ortanca değer 24.5 U/L olduğuna (19), göre, erkeklerimiz %10 kadar daha yüksek düzeyler sergilemektedir. Kadınlardaki GGT değerleri literatürde az incelendiği için kendi bulgularımızı daha ayrıntılı irdeleyememekteyiz.

GGT'nin korelatları ve belirleyicileri

Serum GGT aktivitesi ile en güçlü korelasyonların kanda ürik asid, açlık trigliserid ve insülin düzeyleri, kompleman C3, bel çevresi ile ortaya çıkması, bu enzimin MS ile ne denli güçlü ilişki içinde olduğunu düşündürür. Nitekim serum GGT düzeyinin ikiye katlanmasının multivariye analizde MS olasılığının - yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak - %36 yükselmesine karşılık geldiği saptandı. Bu bulgu MS ile apo C-III'ün ilişkisi kadar güçlü olmasa (20) da, CRP'nin ilişki-

Tablo 5. Metabolik sendrom için log GGT'nin cinsiyet ve yaş ayarlı odds oranı (n=868)

Yetişkinler	beta katsayısı	SE	OR	p
log GGT	1.551	0.298	4.72	0.000
Yaş (yıl)	0.044	0.008	1.045	0.000
Cinsiyet (E)	0.896	0.157	2.45	0.000

Modelde 421 erkek ile 427 kadın ve metabolik sendromlu 322 olgu dahildi

sinden daha güçlü sayılabilir, çünkü CRP'nin ikiye katlanması MS olasılığını %20 dolayında yükseltmekteydi (yayınlanmamış gözlemimiz); ve inflamasyonun önem taşıdığı MS'nda, CRP'nin önemi gözardı edilemez.

Ancak, örneklemimizde GGT ile MS'in bir ögesi olan HDL-kolesterol arasında neden korelasyon ortaya çıkmadığı, kan basıncı ve glukoz intoleransı ile bağıntısının da neden yalnız kadında bulunduğu gözlemine iyi bir açıklama getirememekteyiz. Şu bilgiyi aktarmakla yetinmekte isabet var: Whitfield ve arkadaşlarının araştırmasında (22), çevresel korelasyonlara kıyasla, genetik korelasyonlar trigliserid, apo B ve BKİ için daha kuvvetli iken, kan basıncı ve HDL-kolesterol için daha az güçlü idi.

Anılan çalışmada GGT aktivitesi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki değişkenliği genetik etkenlerin ne ölçüde etkilediği 3000'den

Tablo 6. Gama GT sınırı 50/35 mg/dl alındığında, prevalan koroner kalp hastalığı olasılığı için cinsiyet, alkol içimi ve yaş-ayrılı odds oranı (n=864)

Yetişkinler	beta katsayısı	SE	OR	95% Güven aralığı
Gamma GT 50/35 U/L	0.77	0.29	2.17	1.23; 3.82
Yaş (yıl)	0.095	0.013	1.10	1.073; 1.128
Cinsiyet (E)				AD
Alkol kullanımı (0-1)	-1.17	0.47	0.31	0.12; 0.79
<i>Modele 419 erkek ile 445 kadın ve koroner hastalıklı 90 olgu dahildi</i>				
<i>Kadın</i>				
Gamma GT 35 U/L	0.609	0.38	1.838	0.872; 3.874
Yaş (yıl)	0.108	0.019	1.114	1.074; 1.155

Modele koroner hastalıklı 48 kadın dahildi

fazla kişi üzerinde Avustralya İkiz kayıtları aracılığıyla araştırılmıştır (22). Bir yanda GGT ile öte yanda BKİ, serum lipidleri, lipoproteinler, glukoz, insülin ve kan basıncı arasında yüksek korelasyon saptanmış, bu bağıntılar çevresel faktörlerden çok, GGT ve bilinen risk faktörlerini birlikte etkileyen genlere bağlanmıştır.

GGT'nin başlıca belirleyicileri olarak elde edilen çalışmada - ötedenberi bilinen - alkol kullanımı doğrulanmış, ama insülin direnci sendromuyla ilgili değişkenlerin de toplumumuzda bu enzimin belirleyicileri arasında olduğu meydana çıkarılmıştır. GGT'yi belirleyen öğeler arasında bel çevresinin ve açlık insülin düzeyinin başı çektiği, metabolik sendromla yakın ilişkili olan ürik asidin ve bazı metabolik kontrol işlevleriyle ilgili akut faz reaktanı kompleman C3c'nin de dahil olduğu görülmektedir.

KKH'nın öngörüsü ve GGT

Kesitsel nitelikteki incelememizde, GGT aktivitesinin alt beştebir dilimine göre üst beştebir diliminde KKH sıklığı 6 kat idi. Yaş ve cinsiyet için ayarlandıktan sonra, GGT'nin erkek/kadınlarda $\geq 50/35$ U/L bulunması durumunda KKH olasılığına ilişkin odds oranının 2.17 olması, GGT değerinin 2'ye katlanmasının KKH riski-

nin %58 yükselmesine eşlik ettiği anlamını taşımaktadır. Bu gözlem, MS'lu bir kişide CRP'nin 2'ye katlanmasının, MS'den bağımsız olarak, KKH riskinin %19 yükselmesine eşlik etmesiyle (12) karşılaştırılabilir. GGT'nin KKH olasılığının bir göstergesi olduğu konusunda erkek ile kadın arasındaki farkların anlamlılığını ortaya koyabilmek üzere, ülkemizin diğer bölgeler kohorunda ileride yapılacak GGT ölçümleri aracılığıyla, örneklemin büyütülmesi yararlı olacaktır. Aynı düşünce, GGT aktivitesinin belirleyicilerine ilişkin cinsiyet farkı bakımından da geçerlidir.

Alman işçilerine ilişkin bir çalışmada (19) alt beştebir dilimine göre tüm-nedenli mortalite nisbi riski, üst iki beştebir diliminde 2.09 ve 3.44 kat yüksek bulunmuş, böylece güçlü bir doz-cevap ilişkisi varlığı gözlemlenmiştir. GGT ile en fazla ilişki kaydedilen etkenler arasında alkol kullanımı, BKİ, diyabet ve hipertansiyon girmiştir (19). Anılan etkenler için ayarlama yapıldıktan sonra da, sözkonusu ilişki tamamen ortadan kalkmamıştır.

İncelememizde diyabet ve bozulmuş açlık glukozu ile GGT arasındaki bağıntının anlamlılığı kadınlarla sınırlı kalmış, erkeklerde anlamlılığa tam ulaşmamıştır. Bu, serum GGT aktivitesinin Türk kadınlarında daha önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir, çünkü MS'da da korelasyon katsayısı erkeğe göre kadında belirgin biçimde daha yüksekti ve de GGT'nin KKH ile ilişkisi de kadınlarda anlamlılığa daha yakındı. Bazı çalışmalar popülasyonda serum gama GT düzeyindeki değişkenliğin, ölüm riski, kalp-damar hastalığı, tip 2 diyabet, inme ya da hipertansiyon gelişmesi ile bağıntılı olduğunu (2,6) ortaya koymuştur. Örneğin, orta yaşlı 2918 Japon erkeğinin 7 yıl süreyle takibinde, hem bo-

zulmuş açlık glukozu, hem de diyabet gelişmesi nisbi riskinin GGT düzeyi <16 U/L olanlara kıyasla, ≥ 44 U/L olan erkeklerde 1.70 ve 3.44 kat bulunmuştur (4). GGT düzeyine bağımlı olarak yükselen ilgili riskler, obez erkeklerde daha belirgindi. 4088 erkekte oluşan bir Kore kohortunda da, yeni diyabet gelişmesi ile GGT konsantrasyonları arasında güçlü bir doz-cevap ilişkisi bulunmuştur (18). 9 U/L'nin altında bulunan %31 erkekteki diyabet sıklığı ayarlı riskine kıyasla, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49 ve ≥ 50 U/L dilimlerinde 8.0, 13.3, 12.6, 19.6 ve 25.8 katı olarak gözlemlenmiştir.

Genel popülasyonda çok sayıda kişide yapılan bir incelemede (23), kahve içenlerde, GGT dahil, karaciğer enzimleri - kahve tüketmeyen ya da günde 3 fincandan az içenlere kıyasla - daha düşük bulunmuştur. Sebebi iyi bilinmemekle birlikte, karaciğer enzimlerinin kafein için bir hedef oluşturduğu hipotezi öne sürülmüştür. Bu gözlem, GGT seviyelerindeki değişimi inceleyen lonjitudinal Tromsø çalışmasında (24) doğrulanmıştır. 2400'ü aşkın erkek ve kadının 7 yıllık takibinde, GGT düzeylerinde artışın belirleyicisi olarak her iki cinsiyette de başta BKİ'nde artış bulunmuştur. Ayrıca erkeklerde sarhoş olma sıklığı ile sedanter hayat, kadınlarda da sistolik KB'nda artış ve menopoz gelişmesi enzimin yükselmesiyle ilişkili görülmüştür (24).

GGT'de yükseklik ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu hem içki içmeyen (25), hem de içki içen (26) kişilerde ayrı ayrı gösterilmiştir. Geniş bir popülasyon çalışmasında bu ilişkiyi daha ayrıntılı inceleyen Yamada ve ark (27), içmeyenlere göre, içen erkek ve kadınlarda hipertansiyon prevalansını 1.5 ve 1.3 kat daha sık, ortalama sistolik KB'nı da 4.4 ve 3.1 mmHg daha yüksek bulmuş, bu değerler yaş, BKİ ve GGT için ayarlanınca yaklaşık yarı yarıya azalmıştır. Bu gözleme dayanarak, içki içen ve içmeyenlerde GGT ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin benzer olduğunu, bu yüzden de karaciğer steatozunun hipertansiyon geliş-

mesinde ortak bir patojenik role sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, GGT enziminin metabolik sendrom ve unsurlarıyla çok yakın ilişki içinde olduğu doğrulandı. GGT'nin koroner kalp hastalığı olasılığının belirteci olarak da değer taşıdığı, aktivitede ılımlı yükselmelerin, olasılığın anlamlı biçimde yükseldiği hususunu yansıttığı yargısına varıldı. Bu konuda pratikte kullanılacak sınır değerleri önerildi.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 2003 yılı takip taramasına sağladıkları kısmi desteklerinden ötürü, Türk Kardiyoloji Derneği ile Astra-Zeneca, Novartis ve Glaxo-Smith Kline şirketlerine müteşekkirimiz. Tarama ekibinde yer alan Laborant Mehmet Özmay'a takdir sunarız.

KAYNAKLAR

1. Conigrave KM, Saunders JB, Reznik RB, Whitfield JB: Prediction of alcohol-related harm by laboratory test results. Clin Chem 1993; 39:2266-70
2. 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
3. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Gross M, Jacobs DR Jr: Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure: a four year follow-up study. Ann Epidemiol 2002; 12:90-6
4. Nakanishi N, Nishina K, Li W, Sato M, Suzuki K, Tataru K: Serum gamma-glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. J Intern Med 2003; 254:287-95
5. Perry IJ, Wannamethee G, Shaper AG: Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:732-7
6. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M: Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Clin Chem 2003; 49:1358-66
7. Miura K, Nakagawa H, Nakamura H, Tabata M, Nagase H, Yoshida M, et al: Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. J Hum Hypertens 1994; 8:445-9
8. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'Abbate A, Donato L, Pompella A, Paolicchi A: 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. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, et al: Gamma-glutamyltranspeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47:151-60
11. Onat A, Sansoy V: Halkımızda koroner hastalığın baş-suçlusu metabolik sendrom: koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30; 8-15
12. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-92
13. Friedewald WT, Levy J, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502
14. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ, Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982: p.124-127
15. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
16. 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). *JAMA* 2001; 285:2486-97
17. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20(suppl):S1-S70
18. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Christiani DC, Gross M, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR Jr: Gamma-glutamyltransferase and diabetes- a four year follow-up study. *Diabetologia* 2003; 46:359-64
19. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Schuberth S, Fraisse E, Fliedner TM: Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Prev Med* 1997; 26:305-10
20. Onat A, Hergeng G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G: Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of adverse risk profile in both genders. *Atherosclerosis* 2003; 168: 81-9
21. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA: Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2000; 248:230-8
22. Whitfield JB, Zhu G, Nestler JE, Heath AC, Martin NG: Genetic covariation between gamma-glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors. *Clin Chem* 2002; 48:1426-31
23. Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, Ambrosio GB: Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:293-7
24. Nilssen O, Forde OH: Seven-year longitudinal population study of change in gamma-glutamyltransferase: the Tromsø study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:787-92
25. Yamada Y, Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H: Relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase activity and blood pressure in middle-aged male and female nondrinkers. *J Hum Hypertens* 1990; 4:609-14
26. Ikai E, Honda R, Yamada Y: Serum gamma-glutamyl transpeptidase level and blood pressure in nondrinkers: a possible pathogenetic role of fatty liver in obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8:95-100
27. Yamada Y, Ikai E, Tsuritani I, Ishizaki M, Honda R, Ishida M: The relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and hypertension: common in drinkers and nondrinkers. *Hypertens Res* 1995;18:295-301