

Serum Gama Glutamil Transferaz: Son Elde Edilen Bulgular ve Çeşitli Hastalıkların Fizyopatolojisindeki Önemi

Tevfik Noyan

Özet

Gama glutamil transferaz birbirine benzemeyen iki alt üniteden oluşmuş bir hücre yüzey glikoproteinidir. Serumdaki gama glutamil transferaz'ın en önemli kaynağı karaciğerdir ve böbrek tubülleri, safra epiteli ve beyin kapillerinde yüksek miktarda sentez edilir. Gama glutamil transferaz safra yoluyla ilişkili hastalıkların teşhisinde kullanılan çok önemli bir tanısal testtir. Hücrede gama glutamil transferaz'ın asıl görevi hücre dışında bulunan indirgenmiş glutatyonu yıkmak ve hücre içi glutatyon sentezi için öncül aminoasitleri temin etmektir. Bununla birlikte, gama glutamil transferaz antioksidan/anti-toksik savunma ve hücrel proliferasyon/apoptozis dengesi gibi önemli indirgeyici olayların düzenlenmesine aracılık eden önemli bir enzimdir. Son deneysel çalışmalarda hücrel gama glutamil transferaz'ın demir ve diğer geçiş metallerinin varlığında reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırabileceği bildirilmiştir. Serum gama glutamil transferaz aktivitesindeki artış ve günümüzde önemli ölüm ve sakatlıklara yol açan koroner kalp hastalığı, kanser, diabetes mellitus ve inme gibi hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma vardır. Kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara direnciyle GGT aktivitesinin artışı arasında bir ilişki olduğu da bildirilmektedir. Bu derlemede gama glutamil transferaz'ın klinik kullanım alanları, fizyolojik rolü ve epidemiyolojik çalışma sonuçlarıyla ilgili bilgilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Gama glutamil transferaz, kanser, kardiyovasküler hastalıklar diabetes mellitus

Gama glutamil transferaz (GGT) (EC 2.3.2.2) veya diğer bilinen ismiyle gama glutamil transpeptidaz (gluta-mine:D-glutamyl-peptide 5-glutamyltransferase) serumda ve birçok hücrenin dış yüzeyinde bulunan ve aminoasit veya küçük peptidlerin gama glutamil artıklarının transferini kataliz eden bir enzimdir (1).

Dokulardan elde edilen GGT moleküler ağırlık ve yüküne bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Dolayısıyla GGT izoenzimleri de serum ve dokuya bağlı olarak birbirinden farklılık göstermektedir. Moleküler ağırlığı 68000 Dalton olan bir glikoprotein yapısındadır ve birbirine benzemeyen iki alt üniteden oluşmuştur. GGT esas olarak yüksek miktarda salgılama ve emilim kapasitesine sahip (safra kanalı, karaciğer kanalikülleri, proksimal böbrek tubülleri, pankreas asiner hücreleri, pankreas duktulleri ve ince barsak fırça kenar hücreleri) hücre

membranlarında bulunur (2-5).

Serumdaki GGT'nin en önemli kaynağı karaciğer olmakla birlikte, böbrek, pankreas ve ince barsak az miktarda da olsa serumdaki aktivitesine katkıda bulunan dokulardır (1, 6-7). Karaciğer ve serumdan elde edilen GGT benzer kinetik özelliklere ve benzer subağdaşsız ve subağdaşsımlı kısımlara sahiptir (8). İskelet kası ve miyokard dokusunda ölçülebilecek seviyede GGT aktivitesine rastlanılmamıştır (9, 10). GGT karaciğer tarafından temizlenerek büyük kısmı safra yoluyla atılır, az bir kısmı ise böbrekler tarafından yıkılır (11, 12).

GGT'yi insan dokularında ilk olarak tanımlayan Hanes ve ark.'dır (13). Szczecklik ve ark. ise tanısal amaçlı olarak kullanımını ilk olarak bildiren araştırmacılar (14). Klinik pratikte, GGT özellikle alkole bağlı oluşan karaciğer hastalıklarının teşhisinde yaygın olarak kullanılan bir tanısal testtir (15). Serum GGT aktivitesindeki artışlar, diabetes mellitus, obezite ve konjestif kalp yetmezliğiyle de yakından ilişkilidir (16-20). GGT aktivitesindeki değişimlerin böbrek fonksiyonlarının da takibinde kullanılabilecek bir

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Tefik Noyan

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Maraş Caddesi, Van

E-posta: tevfiknoyan@hotmail.com

parametre olduğu bildirilmiştir (21). Yapılan son epidemiyolojik çalışmalar, GGT aktivitesindeki artışların diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişimini gösteren bir belirteç olmasının yanı sıra (22-24), kardiyovasküler ve böbrekle ilişkili hastalıklarda da yükselmiş GGT aktivitesinin mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur (18, 25-29).

Günümüzde özellikle yoğun araştırma konuları olan kanser, kardiyovasküler sistem hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve diabetes mellitusla, GGT'nin ilişkisi son literatürler ışığında aşağıda özetlenmiştir.

GGT ve Kanser

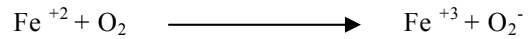
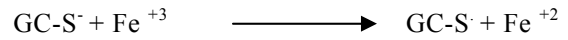
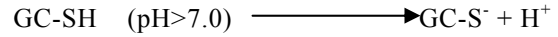
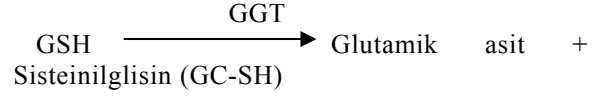
Yapılan çalışmalarda, kanserden ölümlerle GGT aktivitesi arasında çelişkili raporlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar yükselmiş GGT seviyelerinin kanserden ölüm insidansını artırdığını rapor ederken (30-33), diğer çalışmalarda ise böyle bir ilişkinin olmadığını bildirilmiştir (34,35).

Çeşitli organları tutan kanser hastalığında GGT'nin niçin yükseldiğine ilişkin çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar GGT'nin hücrede antioksidan/antitoksik savunma ve hücre proliferasyon/apoptozis dengesi gibi indirgeyici olaylarda önemli rolünün olduğunu ortaya koymuştur (36-39). GGT'nin hızlı büyüyen neoplastik hücreler için büyüme ve yaşam avantajı sağlayan bir faktör olduğu da düşünülmektedir (40-41).

GGT, özellikle memeli hücrelerinde önemli antioksidan olan glutatyonun (GSH) hücre dışı katabolizmasından sorumludur. Bilindiği gibi, GGT hücrelerde önemli bir antioksidan olarak görev yapan GSH'nin hücre dışı hidrolizinde ilk basamak olan glutamik asit ve sistein arasındaki gama glutamil bağına hidroliz ederek, hücre içinde GSH'nin yeniden sentezi için gerekli olan sisteinin oluşumunu sağlamaktadır. Yapılan son çalışmalarda, GSH'nin GGT ilişkili hücre dışı metabolizmasının, tümör hücre biyolojisiyle ilgili süreçle de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tümör hücrelerinde artmış GGT miktarına bağlı olarak, reaktif oksijen türlerinin (ROS) sürekli üretimi genetik kararsızlığa katkıda bulunarak tümör ilerlemesine yol açabileceği düşünülmektedir (42). Stark ve ark. (43), GGT'nin GSH katabolizmasıyla ilişkili yolun aynı zamanda prooksidan maddelerin de üretimine yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Buna ilişkin mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır. GSH metabolizmasında GGT'nin etkisi sonucu oluşan daha reaktif thiol sisteinil glisin, ferrik

iyonlarını Fe(III), ferröz iyonlarına Fe(II) indirgeyebileceğini ve bunun sonucunda ROS'un üretimiyle sonuçlanan demir redoks siklusu olaylarını başlatabileceği ileri sürülmektedir.

Buna ilişkin mekanizma aşağıdaki gibi özetlenebilir (36)



Mitokondri, sitokrom P450, sitokrom b5, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz sistemleri gibi hücrelerde bulunan diğer hücre içi kaynaklar gibi, günümüzde GGT'nin düşük ROS için ek bir kaynak olduğu kabul edilmektedir (36). Bilindiği gibi hücrede GSH, cisplatin (CDDP) ve alkilliyici ajanlar gibi elektrofilik ajanlara karşı en önemli savunma faktörüdür (36, 44). Bu nedenle, yukarıda belirtilen mekanizmayla, GGT'nin hücre içi GSH'nin oluşumuna katkısından dolayı, GGT düzeyindeki artışlar kanser hücrelerinin apoptozise direncine ve ilaç direnç mekanizmasına katkıda bulunabilir (37). Nitekim CDDP ile tedavi edilen over kanser hücrelerinin, CDDP'ye karşı direnç gösterdiği ve bu direncin derecesinin GGT ve GSH düzeyindeki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (45).

Çeşitli kanserlerde GGT ve çeşitli antioksidanların seviyesi arasında ise (β ve α -karoten, β -cryptoxanthin α -tokoferol) ters ilişkili bir değişimin olduğu bildirilmiştir (46-48).

Kanser oluşumuyla GGT arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada ise hücrede GGT'nin düzenlenişiyile ras-bağımlı uyarı yolları arasında bir ilişkinin olduğu ileri sürülmüş ve kolon kanseriyle ilgili yapılan son bir çalışmada bu bulgu doğrulanmıştır (49,50).

GGT ve Karaciğer Hastalıkları

Alkolizme bağlı karaciğer hastalıklarının teşhisinde GGT çok sık olarak kullanılan bir test olmasına rağmen, özgül olmaması genel tarama amaçlı kullanımını sınırlamaktadır. GGT'nin alkalen fosfataza oranının 1.4'ün üzerinde olması alkole bağlı karaciğer hastalığı için %78 oranında özgüllüğe sahiptir (51).

Alkol içmeyen erkeklerde orta derecede obesiteyle ilişkili olan GGT'nin yüksek

Tablo 1. Hücresel ve çözünebilir gama glutamil transferaz aktivitesinin moleküler, biyokimyasal ve fonksiyonel özelliklerine genel bir bakış (37). GGT; gama glutamil transferaz, GSH; glutatyon, ROS; reaktif oksijen türleri, CDDP; cisplatin.

Hücre Kaynaklı GGT		Hücresel Enzimin Salınımı	Serum Kaynaklı GGT	
Ektoenzim: Aktif yeri dışı uzanmış şekilde plazma membranının dış yüzeyinde bulunur.		Ekstraselüler koşullara bağlı olarak farklı moleküler formlar (karaciğer).	Çözünebilir enzim.	
Oksidatif stres koşullarında bazen uyarılır.		Salınım mekanizması kesin olarak açıklanamamaktadır.	Farklı lipoproteinlerle kompleks oluşturabilir.	
Sıklıkla sentezi tümör büyümesi ve ilerlemesi esnasında artar.				
Hücre içi etkileri	Hücre dışı etkileri	Fagositlerin degranülasyonu.	Kaynaklar	Etkiler/Aracılık ettiği olaylar
GSH yeniden sentezi için öncül aminoasitlerin temini.	GSH'nin tüketilmesi ve sisteinil-glysinin elde edilmesi.	Kanser hücreleri tarafından salınım.	Karaciğer; tipik olarak hepatobiliyer fonksiyon bozukluğunda seviyesi artar.	Spesifik serum GGT komplekslerinin potansiyel diagnostik/prognostik önemi.
Protein-S tiolasyon durumunun (S-glutahianilyasyon, S-sisteinil-glikasyon) düzenlenmesi.	CDDP'nin hücre dışı detoksifikasyonu (CDDP-sisteinil-glysin kompleksinin oluşumu).		Trombosit	Damar duvarına lipoproteinle ilişkili formların girişi.
Proliferatif/apoptotik denge üzerine redoks etkileri.	Metal katyonların (örn; demir) indirgenmesi ve metal redoks siklusunun uyarılması.		-ler; agregasyon esnasında enzim salınımı gerçekleşir.	Aterosklerotik lezyonlarda katalitik olarak aktif enzimlerin birikimi.
	ROS'un (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit) oluşumu.		Fagositler; granüllerde enzim vardır ve hücre aktivasyonu esnasında salınır.	
	Thiol oksidasyonu ve hücre dışı proteinlerin S-tiolasyon durumunun düzenlenmesi.		Böbrekler; (? Böbrek iskemisi esnasında GGT miktarında artış olur.	
	Oksidatif işlemlerin (örn; lipid peroksidasyon) uyarılması.			
	S-nitroso-glutatyonun katabolizması			
	Lökotrien C4'ün, lökotrien D4'e metabolizması.			

düzeylerinin hepatosteatozis gelişimine katkı gösterdiği bildirilmiştir (52). Orta yaş Japon erkek çalışanlarında, ultrasonografiyle tespit edilen hepatosteatozis, GGT'nin yüksek seviyesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (9, 53-54).

Membrana bağlı olarak bulunan GGT'nin kolestazis esnasında uyarıldığı bildirilmiştir. Kolestazisin GGT aktivitesini niçin uyardığı tam olarak bilinmemektedir. Etanol, birçok diğer kimyasal madde ve ilaçların hepatositlerin, muhtemelen mikrozomal sentezini uyararak GGT aktivitesini artırdığı düşünülmektedir (55-58).

GGT'nin izoenzimlerinden biri olan GGT II'nin karaciğer kanserinin taramasında değerli bir

belirteç olduğu bildirilmiştir (59). Buna benzer şekilde artmış GGT seviyelerinin primer karaciğer kanser insidansını artırdığı bildirilmiştir (60).

Serum GGT seviyesindeki artışlar karaciğer sirozunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Sirozda GGT seviyesindeki artışlar karaciğerde yağın fazla birikiminin (hepatosteatozis) bir sonucu olarak oluşabilir, bu durum hem oksidatif stres hem de inflamasyonla birlikte oluşabilir (6).

Safradaki GGT aktivitesi seruma göre 10 kat daha fazladır. Dolayısıyla safra yolları tıkanıklığına bağlı olarak safranin kana geçişi serum GGT seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır (61-62).

GGT ve Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmış olan; vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, fiziksel inaktivite, serum homosistein, trigliserit, kolesterol ve açlık glukoz seviyeleri gibi çeşitli risk faktörlerinin GGT aktivitesiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,21,63).

Normal sınırlar içerisinde GGT'nin artan seviyelerinin hem koroner kalp hastalıklarının hem de inmelerin insidansındaki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (64). Artmış serum GGT aktivitesi, kan basıncındaki artış ve hipertansiyonun ilerlemesiyle yakından ilişkilidir (65-66).

Kardiyovasküler sistem hastalıklarında GGT aktivitesindeki artışın mekanizması kesin olarak ortaya konulamamıştır. Yukarıda da değinildiği gibi, GGT'nin oksidatif stress ve GSH metabolizması üzerine olan etkileri, kardiyovasküler sistem hastalıklarıyla GGT arasındaki ilişkiyi ortaya koymada ileri sürülen en önemli mekanizmalar arasındadır. GGT'nin hücre dışında prooksidan, hücre içinde ise koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (67).

Karotid ve koroner arterlerin aterom plağında GGT aktivitesinin olduğu tespit edilmiştir (68). Aterosklerotik plaklarda bulunan GGT'nin LDL lipoproteinlerinin oksidasyonunu kataliz ederek plak oluşumu ve yırtılmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (69).

GGT'nin homosisteinle uyarılmış LDL oksidasyonu da inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (70).

GGT ve Diabetes Mellitus

GGT'nin viseral yağ artışı, karaciğer hepatostazi ve insülin direncinin bir belirtisi olduğu bildirilmiştir. Karaciğer insülin direncinin, Tip 2 diabetes mellitusun patogeneğinde erken ve temel anormallik olduğu gösterilmiştir (71-72). Serum GGT seviyesindeki artışla, Tip 2 diabetes mellitus gelişimi arasında güçlü ilişki olduğu tespit edilmiştir (22-73). Japonlarda yapılan bir çalışmada, hepatostatozis insülin direnciyle ilişkili olduğu ve plazma insulin seviyesiyle GGT arasında önemli ilişki olduğu da bildirilmiştir (53). Yine, metabolik sendromda GGT seviyesinin artış gösterdiği bildirilmiştir (74-76).

Bilindiği gibi GGT alkol kullanımını gösteren bir belirtidir (77-78). Orta derecede alkol kullanımının Tip 2 diabetes mellitusun riskini azalttığı bildirilmesine rağmen (79), yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda ise artmış GGT seviyesinin Tip 2 diabetes mellitusun riskini

artırdığını bildirmiştir (22,24,80,81). Vozarova ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, alkol kullanmayan popülasyonda GGT'nin Tip 2 diabetes mellitusun gelişimini tahmin etmede faydalı bir belirteç olmadığını bildirmiştir (82). GGT ve Tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin sebebi, çalışmaya alınan popülasyonun cinsiyet ve ırksal faktörler gibi değişkenlerle ilişkili olabilir. Nitekim son zamanlarda yapılan bir prospektif çalışmada erkeklerde 25 U/L seviyesini aşan GGT aktivitesinin diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğunu, kadınlarda ise GGT'nin daha yüksek konsantrasyonlarında riskin arttığı bildirilmiştir (83).

GGT ve diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi açıklayan yeni bir hipotez Lee ve ark. tarafından ileri sürülmüştür (84). Araştırmacılar göre, Tip 2 diabetes mellitusda GGT seviyesindeki artışların sebebinin vücudun çok uzun yarı ömre sahip organik kirliliğe neden olan maddelere maruz kalmasıyla ilişkili olabileceğini ileri sürmektedirler. Bu maddeler bir taraftan yağ dokuda uzun süreli kalarak endokrin fonksiyon bozukluğuna ve bunun sonucunda da mitokondri fonksiyon bozukluğuna yol açarken, diğer taraftan ise organik kirliliğe neden olan bileşik ve ksenobiyotikleri ortamdan uzaklaştırmak için GSH miktarındaki artışın, GGT aktivitesini artırabileceği ileri sürülmektedir.

Sonuç

Özellikle karaciğer hastalıklarının teşhisi için yaygın kullanılan bir test olan GGT, yukarıda da belirttiğimiz mekanizmalarla, günümüzde önemli ölüm ve sakatlıklara neden olan kardiyovasküler sistem, kanser, diabetes mellitus gibi hastalıkların tanı ve takibinde de kullanılmaya başlanılan bir tanısal test olma özelliğine de sahiptir. GGT'nin moleküler, biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri Tablo 1'de özet olarak sunulmuştur.

The Serum Gamma Glutamyl Transferase: Recent Findings and Its Role in the Pathophysiology of Various Diseases.

Abstract

Ggamma glutamyl transferase is a cell surface heterodimeric glycoprotein. The liver is an important source of serum gamma glutamyl transferase and it is expressed at high levels in kidney tubules, biliary epithelium and brain capillaries. Assessment of gamma glutamyl transferase level has become one of the most important diagnostic tests for hepatobiliary

disorders. The primary role of cellular gamma-glutamyl transferase is to metabolize extracellular reduced glutathione, allowing for precursor amino acids to be assimilated and reutilized for intracellular glutathione synthesis. Gamma-glutamyl transferase an important enzyme that can modulate crucial redox-sensitive functions such as antioxidant/antitoxic defenses and cellular proliferative/apoptotic balance. Recent experimental studies indicate that cellular gamma-glutamyl transferase may also be involved in the generation of reactive oxygen species in the presence of iron or other transition metals. There have also been important advances in the definition of the associations between serum gamma-glutamyl transferase activity and risk of coronary heart disease, cancer, diabetes mellitus, and stroke. It has been also reported that there is an association between the increased GGT activity and chemotherapeutic drug resistance of cancer cells. This review aims to summarize the knowledge about gamma-glutamyl transferase's clinical applications, its physiological roles, and the results of epidemiological studies.

Key Words: *Gamma-glutamyl transferase, cancer, cardiovascular diseases, diabetes mellitus.*

Kaynaklar

- Goldberg DM. (1980) Structural, functional and clinical aspects of γ -glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 12(1): 1-58.
- Meister A, Anderson ME. (1983) Glutathione. *Annu Rev Biochem* 52: 711-60. Review.
- Meister A, Tate SS, Ross IL. (1976) Membrane-bound gamma-glutamyltranspeptidase. In *The Enzymes of Biological Membranes*, s 315-347, A Martonosi, Ed., Plenum Press, New York.
- Javitt NB. (1980) Hepatobiliary disease. *Annu Rev Clin Biochem* 1: 93-138. Review.
- Tate SS, Ross ME. (1977) Human kidney glutamyl transpeptidase. Catalytic properties, subunit structure and localization of the γ -glutamyl binding site on the light subunit. *J Biol Chem* 252: 6042-5.
- Horiuchi S, Inoue M, Morino Y. (1978) Gamma-glutamyl-transpeptidase: sidedness of its active site of renal brush-border membrane. *Eur J Biochem* 87: 429-37.
- Whitfield JB. (2001) Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38: 263-355.
- Rosalki SB. (1975) Gamma-glutamyltranspeptidase. *Adv Clin Chem* 17: 53-107. Review.
- Shaw LM. (1977) Molecular properties of γ -glutamyltransferase. In: *Evaluation of Liver Function*: s 103-121, LM Demers, LM Shaw, Eds., Urban & Schwarzenberg, Baltimore, MD.
- Desmet VJ. (1982) Histochemical variation of GGT in normal and pathological liver. *Adv Biochem Pharmacol* 3: 175-7.
- Lesgourgues B, Nalpas B, Berthelot P. (1984) Gamma-glutamyltransferase: Un test simple, une interpretation delicate. *Gastroenterol Clin Biol* 8: 99-102.
- Rambabu K, Jacob RT, Pattabiraman TN. (1981) Variant of gamma-glutamyltransferase in human urine. *Clin Chim Acta* 109: 257-65.
- Hirata E, Inoue M, Morino Y. (1984) Mechanism of biliary secretion of membranous enzymes: Bile acids are important factors for biliary occurrence of γ -glutamyltransferase and other hydrolases. *J Biochem* 96: 289-97.
- Hanes CS, Hirth FJR, Isherwood FA. (1950) Synthesis of peptides in enzymic reactions involving glutathione. *Nature (London)* 166: 288-92.
- Szczeklik E, Orłowski M, Szewcsuk A. (1961) Serum γ -glutamylpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology* 41: 353-9.
- Skinner HA, Holt S, Schuller R, Roy J, Israel Y. (1984) Identification of alcohol abuse using laboratory tests and a history of trauma. *Ann Intern Med* 101: 847-51.
- Salmela PI, Sotaniemi EA, Niemi M, Maentausta O. (1984) Liver function tests in diabetic patients. *Diabetes Care* 7: 248-54.
- Umeki S, Hisamoto N, Hara Y. (1989) Study on background factors associated with impaired glucose tolerance and/or diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 120: 729-34.
- Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesäniemi YA. (2000) Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 248: 230-8.
- Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjölin M, Lindqvist J, Herlitz J. (2000) 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 ischemia. *J Intern Med* 247: 449-56.
- Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. (2007) Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:127-33.
- Şekeroğlu MR, Katı İ, Noyan T, Dülger H, Yalçınkaya AS. (2005) Alterations in the biochemical markers of renal function after

- sevoflurane anesthesia. *Nephrology* 10: 544-7.
23. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. (1998) Prospective study of serum γ -glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 21: 732-7.
 24. Arkkila PE, Koskinen PJ, Kantola IM, Ronnema T, Seppanen E, Viikari JS (2001) Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 52: 113-8.
 25. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR, JR (2003) Gamma-glutamyltransferase and diabetes—a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 46: 359-64.
 26. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H; Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. (2005) Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality. an epidemiological investigation in a cohort of 163944 Austrian adults. *Circulation* 112: 2130-7.
 27. Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H; KORA Study Group. (2006) Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 189: 297-302.
 28. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group. (2007) Gamma-Glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. *Atherosclerosis* 194: 498-504.
 30. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Gross M, Jacobs DR, JR. (2002) Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure. A four year follow-up study. *Ann Epidemiol* 12: 90-6.
 31. Ryu S, Chang Y, Kim DI, Kim WS, Suh BS. (2007) Gamma-glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 53:71-7.
 32. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O, Marsik C. (2007) Gamma glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? *Clin Chem* 53: 940-6.
 33. Monami M, Balzi D, Lamanna C, Melani C, Cocca C, Lotti E, Fedeli A, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. (2007) Prognostic value of serum liver enzymes levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 23:625-30.
 34. Strasak AM, Pfeiffer RM, Klenk J, Hilbe W, Oberaigner W, Gregory M, Concin H, Diem G, Pfeiffer KP, Ruttman E., Ulmer H, VHM&PP Study Group. (2008) Prospective study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women. *Int. J. Cancer* 123: 1902-06.
 35. Strasak AM, Rapp K, Brant LJ, Hilbe W, Gregory M, Oberaigner W, Ruttman E, Concin H, Diem G, Pfeiffer KP, Ulmer H; VHM&PP Study Group. (2008) Association of gamma-glutamyltransferase and risk of cancer incidence in men: a prospective study. *Cancer Res* 68: 3970-7.
 36. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. (1995) Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart diseases and all cause. *Am J Epidemiol* 142: 699-708.
 37. Petersson B, Trell E, Henningsen NC, Hood B. (1984) Risk factors for premature death in middle aged men. *Br Med J* 288:1264-8.
 38. Pompella A, Corti A, Paolicchi A, Giommarelli C, Zunino F. (2007) Gamma-glutamyltransferase, redox regulation and cancer drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* 7: 360-6.
 39. Pompella A, De Tata V, Paolicchi A, Zunino F. (2006) Expression of gamma-glutamyltransferase in cancer cells and its significance in drug resistance. *Biochem Pharmacol* 71: 231-8.
 40. Franzini M, Corti A, Lorenzini E, Paolicchi A, Pompella A, De Cesare M, Perego P, Gatti L, Leone R, Apostoli P, Zunino F. (2006) Modulation of cell growth and cisplatin sensitivity by membrane gamma-glutamyltransferase in melanoma cells. *Eur J Cancer* 42: 2623-30.
 41. Dominici S, Valentini M, Maellaro E, Del Bello B, Paolicchi A, Lorenzini E, Tongiani R, Comporti M, Pompella A. (1999) Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: the role of gamma-glutamyl transpeptidase-dependent H_2O_2 production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med* 27:623-35.
 42. Hanigan MH, Pitot HC. (1985) Gamma-glutamyltranspeptidase-its role in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 6:165-72.
 43. Hanigan MH, Gallagher BC, Townsend DM, Gabarra V. (1999) Gamma-glutamyl transpeptidase accelerates tumor growth and increases the resistance of tumors to cisplatin in vivo. *Carcinogenesis* 20:553-9.
 44. Dominici S, Paolicchi A, Corti A, Maellaro E, Pompella A. (2005) Prooxidant reactions promoted by soluble and cell-bound g-glutamyltransferase activity. *Methods Enzymol* 401: 484-501.
 45. Stark AA, Zeiger E, Pagano DA. (1993) Glutathione metabolism by γ -glutamyl transpeptidase leads to lipid peroxidation:

- characterization of the system and relevance to hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 14: 183-9.
46. Friesen C, Kiess Y, Debatin KM. (2004) A critical role of glutathione in determining apoptosis sensitivity and resistance in leukemia cells. *Cell Death Differ* 1:73-85
 47. Godwin AK, Meister A, O'Dwyer PJ, Huang CS, Hamilton TC, Anderson ME (1992) High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3070-4.
 48. Lee DH, Gross MD, Jacobs DR, Jr: Cardiovascular Risk Development in Young Adults Study (2004) Association of serum carotenoids and tocopherols with gamma-glutamyltransferase: the Cardiovascular Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 50: 582-8.
 49. Gey KF. (1993) Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease. *Br Med Bull* 49: 679-99.
 50. Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K. (1992) Serum retinol, β -carotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer of specific sites. *Am J Epidemiol* 135: 115-21.
 51. Braun L, Goyette M, Yaswen P, Thompson NL, Fausto N. (1987) Growth in culture and tumorigenicity after transfection with the ras oncogene of liver epithelial cells from carcinogen-treated rats. *Cancer Res* 47: 4116-24.
 52. Pankiv S, Møller S, Bjorkoy G, Moens U, Huseby NE (2006) Radiation-induced upregulation of gamma-glutamyltransferase in colon carcinoma cells is mediated through the Ras signal transduction pathway. *Biochim Biophys Acta* 1760: 151-7.
 53. Salaspuro M. (1987) Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage. *Enzyme* 37(1-2): 87-107.
 54. Nomura F, Ohnishi K, Satomura Y, Ohtsuki T, Fukunaga K, Honda M, Ema M, Tohyama T, Sugita S, Saito M. (1998) Liver function in moderate obesity: study in 534 moderately obese subjects among 4613 male company employees. *Int J Obes* 23: 49-54.
 55. Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, Ishida M, Noborizaka Y, Yamada Y. (1995) Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J Hum Hypertens* 9: 101-5.
 56. Wenham PR, Horn DB, Smith AF. (1982) The nature of gamma-glutamyltransferase and other hepatocyte plasma membrane enzymes in human bile. *Clin Chim Acta* 124: 303-13.
 57. Huseby NE. (1979) Subcellular localization of γ -glutamyltransferase activity in guinea pig liver. Effect of phenobarbital on the enzyme activity levels. *Clin Chim Acta* 94: 163-71.
 58. Nishimura M, Stein M, Berges W, Teschke R. (1981) Gamma-glutamyltransferase activity of liver plasma membrane: Induction following chronic alcohol consumption. *Biochem Biophys Res Commun* 99: 142-8.
 59. Ishii H, Yasuraoka S, Shigeta Y, Takagi S, Kamiya T, Okuno F, Miyamoto K, Tsuchiya M. (1979) Hepatic and intestinal gamma-glutamyltransferase activity: Its activation by chronic ethanol administration. *Life Sci* 23: 1393-7.
 60. Gültekin F, Delibaş F, Gürbilek F, Akdoğan F, Vatansev H, Alan M. Tumor markers and alcohol consumption. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21(1):49-53.
 61. Zhou L, Liu J, Luo F. (2006) Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 12: 1175-81.
 62. Hu G, Tuomilehto J, Pukkala E, Hakulinen T, Antikainen R, Vartiainen E, Jousilahti P. (2008) Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology* 48: 129-36.
 63. Wenham PR, Price CP, Sammons HS. (1978) Gamma-glutamyl transferase isoenzymes in human bile. *J Clin Pathol* 31: 666-70.
 64. Inoue M, Hayashida S, Hosomi F, Horiuchi S, Morino Y. (1980) The molecular forms of glutamyl transferase in bile and serum of icteric rats. *Biochim Biophys Acta* 615: 70-8.
 65. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. (1995) Gamma-glutamyl-transferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 142: 699-708.
 66. Fraser A, Harris R, Satar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. (2007) 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2729-35.
 67. Shankar A, Li J. (2007) Association between serum gamma-glutamyltransferase level and prehypertension among US adults. *Circ J* 71: 1567-72.
 68. Stranges S, Trevisan M, Dorn JM, Dmochowski J, Donahue RP. (2005) Body fat distribution, liver enzymes, and risk of hypertension: Evidence from the Western New York Study. *Hypertension* 46: 1186-93.

69. Whitfield JB. (2001) Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38: 263–355.
70. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P. (1999) Gamma-glutamyltranspeptidase dependent iron reduction and LDL oxidation: A potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 47: 151 – 60.
71. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. (2005) Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 112: 2078–80.
72. Bessede G, Miguet C, Gamber P, Neel D, Lizard G. (2001) Efficiency of homocysteine plus copper in inducing apoptosis is inversely proportional to γ -glutamyl transpeptidase activity. *FASEB J* 15: 1927–40.
73. Reaven GM. (1988) Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595–607.
74. Reaven GM. (1994) Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med Suppl* 736:13–22.
75. Sato KK, Hayashi T, Nakamura Y, Harita N, Yoneda T, Endo G, Kambe H. (2008) Liver enzymes compared with alcohol consumption in predicting the risk of type 2 diabetes: The Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 31(6): 1230-6.
76. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. (2005) Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 28: 2913–8.
77. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. (2004) Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 27: 1427–32.
78. Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Orrasch M, Scaldaferri L, Di Bartolo P, Melandri P, Dei Cas A, Zavaroni I, Marchesini G. (2008) Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 31(2): 146-52.
79. Teschke R, Brand A, Strohmeyer G (1977) Induction of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. *Biochem Biophys Res Commun* 75: 718–24.
80. Shaper AG, Pocock SJ, Ashby D, Walker M, Whitehead TP. (1985) Biochemical and haematological response to alcohol intake. *Ann Clin Biochem* 22: 50–61.
81. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. (2004) Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 140: 211–9.
82. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M. (2003) Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Clin Chem* 49:1358–66.
81. Meisinger C, Lowel H, Heier M, Schneider A, Thorand B, the KORA Study Group. (2005) Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *J Intern Med* 258: 527–35.
83. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. (2002) High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 51:1889–95.
84. Ford ES, Schulze MB, Bergmann MM, Thamer C, Joost HG, Boeing H. (2008) Liver enzymes and incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes Care* 31(6):1138-43.
85. Lee DH, Steffes MW, Jacobs DR Jr. (2008) Can persistent organic pollutants explain the association between serum gamma-glutamyltransferase and type 2 diabetes? *Diabetologia* 51(3): 402-7.