

Bijlage Achtergronden bij de waarde van GGT als biomarker (2025)

Gamma glutamyl transferase (GGT) is een carboxypeptidase, een enzym dat een glutamyl groep overdraagt van een peptide naar een ander peptide of aminozuur. Het belangrijkste extracellulaire substraat van GGT is glutathion, waarna dit belangrijk antioxidans intracellulair weer opgebouwd kan worden. GGT komt wijdverbreid voor in het cytoplasma en op de celmembranen van alle organen behalve spieren.

De hoogste concentraties komen voor in niertubulusepitheel, prostaatweefsel, galwegepitheel, hepatocyten, borstelzoon van dunne darmvili en pancreas. De GGT in ons bloed is normaliter hoofdzakelijk afkomstig van de galwegen, zowel van binnen als van buiten de lever.

De waarde van GGT in het bloed kan verhoogd zijn door enzyminductie, door celbeschadiging, of door obstructie van de galwegen zoals bij leververvetting of galstenen. Bij een waargenomen GGT-verhoging moet niet alleen aan een lever- of galwegaandoening gedacht worden, maar in mindere mate ook aan nierpathologie, DM2, obesitas en metabool syndroom, cardiovasculaire ziekten, kanker, pancreas of de dunne darm pathologie. Een geïsoleerd verhoogd GGT komt voor bij alcohol of medicijn gebruik, maar ook bij leververvetting (NAFLD), galwegobstructie of leverstuwung. Een door alcoholgebruik verhoogd GGT kan tot een maand nodig hebben om te normaliseren bij onthouding, afhankelijk van de duur en hoeveelheid van inname.

Diverse auteurs (van Beek, 2014; Whitfield, 2013; Withfield, 2019; Schellenberg, 2005) tonen aan dat een aantoonbare GGT toename optreedt na chronisch inname van meer dan 3 glazen alcohol per dag, anderen noemen een hogere inname noodzakelijk voor een significante stijging. Een door alcoholgebruik verhoogd GGT kan enkele dagen tot een maand nodig hebben om te normaliseren bij onthouding, afhankelijk van de duur en hoeveelheid van inname en de mate van leveraandoening op dat moment (Sharpe, 2001; Chrostek, 2006).

Alcohol en GGT-respons

Enzyminductie van GGT wordt opgeroepen, doordat alcohol en een aantal geneesmiddelen of xenobiotica in eerste instantie leiden tot glutathion verlaging (Whitfield, 2001; Koenig, 2015). Dit mechanisme kan verklaren waarom bij andere ontstekingsprocessen of verlaging van de antioxidantia ook een GGT-verhoging ontstaat. Evenals bij CDT is het niet mogelijk om een scherpe grens te trekken tussen abstinentie of incidenteel gebruik tot 2 glazen per dag versus alcoholmisbruik. De mate van respons van GGT op alcoholinname is deels genetisch bepaald (van Beek, 2014; Whitfield, 2001). Een versterkte GGT-respons bij alcohol gebruik wordt gezien bij een verhoogd BMI, roken of een hogere leeftijd vanaf circa 30 jaar (Poikolainen, 1997; Whitfield, 2013; Whitfield, 2019; Sillanaukee, 2000; Breitling, 2011; Danielsson, 2013). Daarnaast heeft hoge bloeddruk een van alcohol onafhankelijk licht verhogend effect op GGT (Whitfield, 2001) terwijl koffie juist tot een aanzienlijke verlaging kan leiden.

Oorzaken van een verhoogde GGT, comorbiditeit (zie ook tabel 6.3 in 2019 Richtlijn)

Er is een breed scala van klinische aandoeningen, die leiden tot een significant verhoogde GGT-waarde, zie de inleiding hierboven. Daarnaast zijn er ook leefstijl factoren als alcoholgebruik, medicijngebruik, roken en contact met xenobiotica die aanleiding geven tot significante verhogingen.

Een geïsoleerd verhoogd GGT komt voor bij alcohol of medicijn gebruik, maar ook bij leververvetting (NAFLD), galwegobstructie, leverstuwung, nierpathologie of maligniteiten. In een meta-analyse werden onafhankelijke associaties gevonden tussen een verhoogd GGT en Diabetes Mellitus (type 2), cardiovasculaire incidenten en maligniteiten (Targher, 2010).

Xenobiotica als pesticiden of gechloreerde oplosmiddelen zorgen ook voor GGT-verhogingen. Een verhoogde BMI kan bijvoorbeeld een normale GGT laten verdubbelen tot hoognormale of verhoogde waarde (Breitling, 2010; Whitfield, 2001). Een verhoogd BMI laat een gemiddelde GGT oplopen van 16 naar 29 U/L bij een methode bovengrens van 28 U/L (Breitling, 2010). Vanaf een consumptie van 2 glazen/dag kan bij verhoogd BMI ook de GGT al verhoogd zijn (Alatalo, 2008), terwijl bij onthouding of licht gebruik steeg bij mannen de GGT 74% voor BMI > 30 ten opzichte van normaal. Een BMI van 25 tot 30 veroorzaakt circa 30% toename van het GGT (Danielson, 2014). Morbide obesitas zorgt voor flinke GGT-verhogingen die na bariatrische chirurgie weer verdwijnen (Johansson, 2013). Poikolainen (1997) vonden in een studie met 6010 Finnen dat de GGT-verhoging bij alcoholgebruik sterker was bij mensen met obesitas dan bij proefpersonen met een normaal BMI. De leeftijd bepaald mede de mate van respons op alcohol. Bij mannen vanaf 40 jaar bestaat een veel sterkere correlatie tussen alcoholinname en GGT-stijging dan voor de groep < 40 jaar (Breitling, 2013). Voor vrouwen moet volgens sommigen rekening gehouden worden met een vergelijkbaar effect.

Bekend zijn GGT-verhogingen bij het gebruik van medicijnen als barbituraten, psychofarmaca, statines, antidepressiva, fenytoïne en antireumatica (Arndt, 2001; Limdi & Hyde, 2003). Volgens Fortman (1985) en Giroud (1986) kunnen waarden tot 2 x N voorkomen bij carbamazepine en bij fenobarbital. Keeffe (1986) rapporteren dat na zes maanden fenytoïnetherapie gemiddeld bij 90% van de gebruikers een driemaal zo hoge GGT-waarde als normaal werd gezien, die tot twee jaar na behandeling significant verhoogd bleef. Alcoholgebruik versterkte de GGT-stijging door medicijnen nog meer. Xenobiotica als pesticiden of gechloreerde oplosmiddelen zorgen ook voor GGT-verhogingen.

Roken 'an sich' leidt tot een hogere GGT-waarden, genoemd wordt 50% verhoging bij 20 tot 30 cig/d (Hamad, 2015), 150% verhoging bij 20 cig/d bij abstinentie (Lee, 2019). Het gebruik van alcohol versterkt de GGT-stijging door roken, een synergistisch effect (Breitling, Osifo).

Meer dan 4 koppen koffie/dag bij een alcoholinname vanaf 280 g/week kan een normaliter verhoogd zijnde GGT tot circa de helft reduceren (Danielsson, 2013). Mogelijk speelt een anti-oxidatief effect van koffie componenten hierin een rol. Dit koffie effect op GGT-waarden geldt vooral voor mannen en in mindere mate voor vrouwen.